DIE KONSTITUTION DES XYSMALOGENINS UND DIE SYNTHESE EINES 14:21-OXIDO-BISNORCHOLANSÄURE-ESTERS

von

WOLFRAM FREYTAG

Hamburg 1961

DIE KONSTITUTION DES XYSMALOGENINS

UND DIE SYNTHESE EINES

14:21-OXIDO-BISNORCHOLANSÄURE-ESTERS

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Hamburg

vorgelegt
von

Wolfram F r e y t a g

aus
Danzig

Hamburg 1961

Genehmigt von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Hamburg auf Antrag von Herrn Prof. Dr. R. Tschesche.

Hamburg, den 8.Februar 1961

gez. Prof.Dr.E.Otremba
(Dekan)

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 1958 bis Oktober 1960 in der Abteilung für Biochemie des Chemischen Staatsinstitutes der Universität Hamburg unter Leitung von Herrn Prof. Dr. R. Tschesche durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer,
Herrn Prof. Dr. Rudolf Tschesche,
danke ich für das lebhafte Interesse und die wertvollen Anregungen bei der Durchführung dieser Arbeit.

Für die Gewährung eines Stipendiums bin ich dem Fonds der Chemischen Industrie sehr zu Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung 5

II. Theoretischer Teil

1. Die Konstitution des Xysmalogenins 8

2. Reduktionsprodukte des Iso-uzarigenins 14

3. Abbau des 3ß,23-Dihydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholans 19

Zusammenfassung, Reaktionsschema 26

III. Experimenteller Teil 34

Literaturverzeichnis 66

I. E i n l e i t u n g

Aus "Uzaron", einem alkoholischen Extrakt aus Uzara-Wurzeln, konnten T s c h e s c h e und Mitarbb. bisher neben dem Hauptcardenolid Uzarigenin noch Xysmalogenin, Urezigenin, Smalogenin (als Acetat) und Allouzarigenin isolieren[1-4]. Für das Xysmalogenin wurde zunächst[2] die Konstitution eines 3α,14α-Dihydroxy-5α,14α-cardenolids vorgeschlagen. Da es nicht gelang, ein Isogenin zu gewinnen, andererseits eine 17α-Konfiguration auf Grund der spezifischen Drehung des Anhydro-genin-acetats ausgeschlossen wurde, erschien eine C/D-trans-Verknüpfung plausibel. Spätere Untersuchungen[3], bei denen aus Xysmalogenin ein Diketon erhalten wurde, führten zu der Annahme, daß die nichtveresterbare Hydroxylgruppe die 11ß-Stellung einnimmt.

Nun stieß man bei präparativen Arbeiten, zu denen Uzarigenin als Ausgangsmaterial diente, auf einen diesem Genin außerordentlich ähnlichen Begleiter, von dem anzunehmen war, daß er eine Doppelbindung im Steroidgerüst enthielt. Dieser wurde als Xysmalogenin identifiziert, dem somit eine andere Konstitution zukommen mußte, als bisher angenommen war. Mit der Aufklärung dieser Konstitution beschäftigt sich der erste Teil der vorliegenden Arbeit.

In den Blättern verschiedener Digitalisarten findet sich eine Gruppe von Nebenglykosiden, die nach T s c h e s c h e und B u s c h a u e r [5] als Digitanolglykoside bezeichnet werden. In chemischer Hinsicht ist ihnen gemeinsam, daß ihre Aglykone ein Steroidgerüst mit 21 C-Atomen aufweisen. Als erster Vertreter dieser Gruppe wurde von K a r r e r [6] Diginin aus Dig. purpurea isoliert. Eingehende Untersuchungen zur Konstitutionsaufklärung des Diginigenins wurden von S h o p p e e, P r e s s und R e i c h s t e i n [7-10] durchgeführt. Diese führten zur Aufstellung einer Partialformel, nach der diese Verbindung ein 5α,14ß,17α-Pregnanderivat mit einer Hydroxylgruppe an C^3 und einem 20-Keto-16:21-oxido-Ring darstellt. Die Stellung einer weiteren Carbonylgruppe und einer Doppelbindung wurde offengelassen.

Als 2-Hydroxy-diginigenin wurde von T s c h e s c h e, G r i m m e r und B u s c h a u e r [5,11] Digifologenin erkannt, von dem sich die Digitanolglykoside Digifolein und Lanafolein ableiten[12]. Für das Genin schlugen sie die Konstitution eines Δ^5-2ß,3ß-Dihydroxy-19,20-dioxo-14:21-oxido-14ß-pregnens vor. Durch die Formulierung des Ketoätherringes von 17 nach 14 ließ sich zwanglos erklären, daß, wie S h o p p e e fand, bei der hydrierenden Öffnung des Ätherringes keine acetylierbare OH-Gruppe entstanden ist. Gegen die S h o p p e e'sche Formel ließ sich auch ein Befund von A l l e n und B e r n s t e i n [13] anführen. Danach zeigte ein 20-Keto-16:21-oxido-pregnanderivat eine IR-Bande bei 1780 cm^{-1}, während diese beim Digifolein und Lanafolein bei 1743 cm^{-1} und beim Diginin bei 1755 cm^{-1} lag.

Es ließ sich daraus schließen, daß die bei der Ringverknüpfung auftretende Spannung eine Verschiebung der Carbonylbanden ins Kurzwellige zur Folge hat. Diese betrug bei dem Keton von A l l e n und B e r n s t e i n ca. 30 cm^{-1} gegenüber einem normalen Fünfringketon. Da auch der von T s c h e s c h e und Mitarbb. formulierte Ring nicht ohne Spannung sein dürfte, wäre die gegenüber einem normalen Sechsringketon abweichende Lage der CO-Banden verständlich.

Eine Klärung dieser Frage würde die Synthese eines solchen Ketoätherringes erbringen. Da diese jedoch auf unerwartete Schwierigkeiten stieß[14)], stellte sich für diese Arbeit die weitere Aufgabe, einen für die Synthese geeigneten Weg aufzuzeigen.

II. Theoretischer Teil

1. Die Konstitution des Xysmalogenins

Für die im zweiten Teil dieser Arbeit beschriebenen Reduktionsversuche diente zunächst eine Substanz als Ausgangsmaterial, die auf Grund der üblichen Reinheitskriterien für einheitliches Uzarigenin gehalten werden mußte. So zeigte es beim Umkristallisieren einen konstanten Schmelzpunkt und verhielt sich papierchromatographisch in mehreren Systemen völlig einheitlich.

Das daraus gewonnene Iso-genin zeigte jedoch eine wenn auch schwache Reaktion mit Tetranitromethan. Diese fiel beim Genin selbst wegen dessen Schwerlöslichkeit in Chloroform nicht eindeutig aus. Es wurde zunächst die Möglichkeit in Betracht gezogen, daß bei der Darstellung des Isogenins aus Uzarigenin-isosäure - Erhitzen in wässerigem Dioxan mit verd. Schwefelsäure - in geringem Maße eine Dehydratisierung unter Einführung einer Doppelbindung stattgefunden hat. Dieseswurde jedoch durch ein anderes Darstellungsverfahren ausgeschlossen. Dabei behandelte man das Genin bei Raumtemperatur solange mit Alkali, bis die K e d d e - Reaktion gerade negativ ausfiel. Sofortige Aufarbeitung ergab hauptsächlich Iso-säure neben 26 % Iso-genin, welches auch jetzt mit Tetranitromethan unter schwacher Gelbfärbung reagierte.

Um ein quantitatives Maß für den Gehalt an ungesättigter Substanz zu gewinnen, wurde das Iso-genin mit Platin in Eisessig hydriert. Dabei ergab sich eine Wasserstoffaufnahme von ca ⅓ Äquivalent. Nach dieser Behandlung

fiel die Tetranitromethanprobe negativ aus. Im Papierchromatogramm zeigte sich keine Veränderung.

Aus diesen Befunden war zu schließen, daß in dem verwendeten Ausgangsmaterial eine Substanz enthalten war, die dem Uzarigenin in seinem physikalischen und chemischen Verhalten weitgehend ähnelt und sich von ihm möglicherweise nur durch eine Doppelbindung im Steroidgerüst unterscheidet.

Diese Annahme wurde auch durch meinen früheren Befund[14] gestützt, daß man bei der Ozonspaltung eines solchen Gemisches nur mit 40-proz. Ausbeute kristallines 3ß-Acetoxy-14ß,21-dihydroxy-20-keto-5α,14ß-pregnan erhält. Daneben entstand eine beträchtliche Menge nichtkristallisierbaren polareren Materials, in dem die entsprechende seco-Dioxoverbindung vorliegen dürfte.

Die Trennung beider Genine hatte zur Voraussetzung, daß man in der Lage war, diese papierchromatographisch zu differenzieren. Von mehreren untersuchten Systemen erwies sich allein ein Benzol-Chloroformgemisch bei Formamidimprägnierung für diesen Zweck geeignet. Dieses lieferte bei Anwendung auf das fragliche Material zwei nahe beieinanderliegende K ē d d e - positive Flecke.

Eine präparative Trennung gelang dann durch Chromatographie an der hundertfachen Menge Al_2O_3. Dabei zeigte das kürzerlaufende Genin eine etwas größere Haftfestigkeit. Es gab jetzt eine deutliche Gelbfärbung mit Tetranitromethan. Charakteristisch war die Reaktion mit 84-proz. Schwefelsäure. Zum Unterschied zu Uzarigenin, das in reiner Form eine Gelbfärbung liefert (Momentanreaktion), fiel

diese bei dem Begleiter orange aus. Die gleichen Farbreaktionen ergaben die Acetate.

Bereits von T s c h e s c h e und B r a t h g e [2] wurden das Xysmalogenin bzw dessen Glykosid Xysmalorin und das Geninacetat als Substanzen geschildert, die sich nur sehr schwer von den entsprechenden Derivaten des Uzarigenins trennen ließen. Sie konnten auf Grund der Farbreaktionen unterschieden werden, die bei den Acetaten die oben beschriebenen Unterschiede aufwiesen. Es war daher naheliegend, die vom Uzarigenin abgetrennte Substanz mit Xysmaloginin zu identifizieren, obwohl sie, wie sich aus dem Folgenden ergibt, bei den chemischen Umsetzungen nicht unwesentliche Abweichungen zu den früheren Ergebnissen zeigte. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß die ersten Untersuchungen an Xysmalogenin zu einer Zeit erfolgten, als eine papierchromatographische Kontrolle der Reinheit der erhaltenen Präparate nicht möglich war, und daß diese möglicherweise nicht völlig einheitlich waren. Wie schon ausgeführt, versagte selbst die Papierchromatographie in einigen Fällen bei der Unterscheidung von Uzarigenin und Xysmalogenin.

Zur Festlegung der Konstitution des Xysmalogenins wurde eine Reihe von Derivaten hergestellt.

Xysmalogenin (II) lieferte nach Erhitzen mit methanolischer Kalilauge und Ansäuern praktisch nur Xysmalogeninisosäure (IV), die bei der Behandlung mit wenig Schwefelsäure in wässrigem Dioxan zu Iso-xysmalogenin (V) laktonisierte. Es verhält sich darin völlig analog dem Uzarigenin, so daß man nicht wie früher angenommen, durch

Alkalibehandlung eine Trennung der beiden Genine erreichen kann.

Bei der Hydrierung von Iso-xysmalogenin mit Platin in Eisessig erhielt man ein Produkt, das keine Tetranitromethanreaktion mehr zeigte. Es war nach Schmelzpunkt, IR-Spektrum und spez. Drehung identisch mit Iso-uzarigenin. Im Papierchromatogramm zeigten beide Iso-genine die gleichen R_F-Werte. Dadurch wurde bewiesen, daß Xysmalogenin ein Dehydro-uzarigenin ist. Es galt nun noch die Lage der Doppelbindung zu fixieren.

Xysmalogenin-acetat (III) gab mit Thionylchlorid in Pyridin ein Dehydratisierungsprodukt, in dem die beiden Kerndoppelbindungen nicht in Konjugation zueinander stehen und das seiner Darstellung zufolge ß-Anhydro-xysmalogenin (VI) sein mußte.

Die Anwesenheit einer Doppelbindung in unmittelbarer Nähe zur 3-Hydroxygruppe ergab sich aus der O p p e n a u e r -Oxydation des Xysmalogenins. Das erhaltene Keton VII zeigte im UV-Spektrum ein breites Maximum bei 230 mμ (log ε = 4,34). Berücksichtigte man den auf den Butenolidring entfallenden Anteil der Absorption durch Konstruktion einer Differenzkurve mit Uzarigenon[2], so ergab sich das versteckte Maximum eines α,ß-ungesättigten Ketons bei 239 mμ (log ε = 4,23)*).

Einen weiteren Hinweis auf die Stellung der Doppelbindung gab der positive Ausfall der Reaktion nach W i t t e r und S t o n e [15]. Danach geben Δ^5-3-Hydroxysteroide beim Behandeln mit einer sauren Ammoniummolybdat-

*) (Vergl. Abb. S. 33)

Lösung und Phenol auf Papier eine Rosa- oder Blaufärbung. Die gleiche Reaktion zeigten auch Xysmalogenin-acetat und Iso-xysmalogenin (blau). Beim Uzarigenin fiel sie erwartungsgemäß negativ aus.

Zur Erhärtung dieser Befunde wurde die Doppelbindung mit Hilfe von Osmiumtetroxyd in Äther und Pyridin hydroxyliert und das mit guter Ausbeute erhältliche Tetrahydroxycardenolid VIII acetyliert. Im Gegensatz zum Xysmalogenin gab dieses Acetat keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan. Aus dem positiven Ausfall der K e d d e - Reaktion und dem UV-Spektrum (λ_{max} = 217 mμ, log ε = 4,20) folgte, daß der Butenolidring bei der Behandlung mit Osmiumtetroxyd intakt geblieben war. Die Mikroacetylbestimmung[16] zeigte zwei Acetylgruppen an. Bei der Hydroxylierung war also eine sekundäre und eine nicht veresterbare tertiäre OH-Gruppe entstanden. Bei letzterer konnte es sich nur um eine am C-Atom 5 handeln.

In dem Keton VII lag demnach Δ^4-Dehydro-uzarigenon vor. Die gleiche Verbindung war schon früher von H e l f e n b e r g e r und R e i c h s t e i n [17] aus Periplogenin durch Oxydation mit Chromtrioxyd dargestellt worden. Diese Autoren fanden damals einen Smp. von 244-252° und eine spez. Drehung von + 90°. Das aus Xysmalogenin gewonnene Keton schmolz bei 234-241° und zeigte eine spez. Drehung von + 95°.

Außer einer Δ^5-Doppelbindung wäre nur noch eine 4-Stellung zu diskutieren. Letztere Möglichkeit ist aber aus zwei Gründen auszuschließen. Erstens ist bekannt, daß Δ^4-3-Hydroxy-steroide bei der Einwirkung von verd. Schwefelsäure

sehr leicht unter Ausbildung eines $\Delta^{3:5}$-Diensystems Wasser abspalten[18]. Iso-xysmalogenin erwies sich aber gegen Säurebehandlung beständig, und das aus Xysmalogenin durch H_2SO_4-Dehydratisierung erhaltene Anhydro-xysmalogenin[2] gab noch ein Acetat. Ferner ist bekannt, daß die katalytische Hydrierung mit handelsüblichem A d a m s -Katalysator bei Δ^5Enen vorwiegend in die Cholestanreihe, bei Δ^4-Enen hauptsächlich zu Koprostanderivaten führt[19,20]. Da aus Iso-xysmalogenin Iso-uzarigenin erhalten wurde und man somit bei der Hydrierung in die A/B-trans-Reihe gelangte, spricht auch dies für die Δ^5-Lage der Doppelbindung. Die Konstitution des Xysmalogenins als Δ^5-Dehydro-uzarigenin darf somit als gesichert gelten.

Ein Glykosid, das sich vom Δ^5-Dehydro-uzarigenin ableiten soll, das Canarienglykosid A aus Digitalis canariensis, ist bereits von G o n z á l e z und C a l e r o [21] beschrieben. Es gab bei der sauren Hydrolyse ein Anhydrogenin[22], das mit 3,5-Dianhydro-periplogenin[23] identisch sein soll. Demzufolge könnte die Doppelbindung im genuinen Canarigenin A auch die 4-Stellung einnehmen, was die leichte Wasserabspaltung in 3 sogar noch eher erklären würde[18].

Herr Prof. G o n z á l e z war so freundlich, eine Probe des Canarienglykosids zu übersenden, wofür ich an dieser Stelle bestens danken möchte. Eine Glykosidspaltung mit Luizym lieferte ein Geningemisch. Dieses zeigte im Papierchromatogramm einen Hauptfleck, der den gleichen R_F-Wert wie Pachygenin[24] aufwies. Ein anderer Fleck konnte nicht zugeordnet werden. Eine geringe Menge lief wie Xysmalogenin. Wie Herr Prof. G o n z á l e z später mit-

teilte, handelte es sich jedoch bei der überlassenen Probe durch ein Versehen um ein unreines Glykosid.

Nach Fertigstellung dieser Arbeit berichteten Schmid, Uehlinger, Tamm und Reichstein [24] über die Gewinnung von Xysmalogenin aus Pachycarpus Schinzianus. Sie erkannten Xysmalogenin als Dehydro-uzarigenin, da es bei der katalytischen Hydrierung Dihydro-uzarigenin ergab. Als vermutliche Lage der Doppelbindung wurde die 9,11-Stellung in Betracht gezogen. Polonia, Kuritzkes, Jäger und Reichstein [25] konnten dann die Δ^5-Konstitution des Xysmalogenins nachweisen. Bei der Oxydation des Genins mit Chromtrioxyd in Aceton-Wasser-Schwefelsäure erhielten sie Xysmalogenon (Δ^5-Dehydro-uzarigenon), das an Al_2O_3 zu Δ^4-Dehydro-uzarigenon (identisch mit Anhydro-periplogenon) isomerisierte.

2. Reduktionsprodukte des Iso-uzarigenins

Für die Synthese eines von Tschesche und Buschauer [5] für die Digitanole Diginigenin und Digifologenin postulierten 20-Keto-14:21-oxido-Ringes bot sich Iso-uzarigenin als geeignetes Ausgangsmaterial an, da in diesem bereits ein 14:21-Oxido-Ring vorgebildet ist. Es stellte sich die Aufgabe, die Hydroxylgruppe an C^{21}, die laktonisch verestert vorliegt, reduktiv zu entfernen und die C-Atome 22 und 23 unter Einführung einer Oxofunktion an C^{20} abzubauen.

Für die Entfernung der Hydroxylgruppe schien ein Verfahren von Doukas und Fontaine [26] geeignet.

Nach diesem erhielten sie aus Diosgenin bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in ätherischer HCl-Lösung Δ^5-3ß,26-Dihydroxy-furosten. Ein Versuch, Iso-uzarigenin unter diesen Bedingungen zu reduzieren, brachte jedoch nicht den gewünschten Erfolg. Man erhielt dabei nur unverändertes Ausgangsmaterial.

Zu einem positiven Ergebnis führte dagegen ein Reduktionsversuch, bei dem das HCl durch $AlCl_3$ ersetzt wurde. Es ergab sich ein Reaktionsgemisch, in dem laut Papierchromatogramm vier Produkte vorlagen. Sie werden im Folgenden mit zunehmender Polarität als A, B, C und D bezeichnet. A und B, die die Hauptprodukte darstellten, konnten durch Chromatographie an Al_2O_3 isoliert werden. C und D, die nur geringe Polaritätsunterschiede zeigten, fielen hier als Gemisch an.

Zur Klärung der Konstitution dieser Verbindungen wurde Iso-uzarigenin mit $LiAlH_4$ allein reduziert. Man erhielt zwei Reaktionsprodukte, die mit C und D identisch waren, wobei C mengenmäßig überwog. Durch Anwendung eines 100-fachen Überschusses an Al_2O_3 ließ es sich chromatographisch abtrennen, während D noch nicht in reiner Form gewonnen werden konnte.

Von wesentlicher Bedeutung war der Befund, daß sich C nach Eindunsten einer Chloroformlösung in A umwandelt, während D unverändert blieb. Da A und D starke Polaritätsunterschiede aufwiesen, bereitete nun die chromatographische Isolierung von D keine Schwierigkeiten mehr.

Die auf diese Weise isolierten Verbindungen wiesen sämtlich laut Tetranitromethanprobe keine Doppelbindung auf.

Die Verbindung D gab ein Triacetat. Die Analyse paßte auf $C_{23}H_{40}O_4$. Es enthielt also noch eine nicht veresterbare Hydroxylgruppe. In D lag demnach das durch vollständige Reduktion entstandene 3ß,14ß,21,23-Tetrahydroxy-5α,14ß,20ß$_F$H-norcholan (XIII) vor.

Die Substanz C konnte trotz des sehr ähnlichen chromatographischen Verhaltens und einer nahezu gleichen Analyse nicht ein Isomeres von D sein, da die Bildung eines neuen Asymmetriezentrums nicht denkbar war. Es war jedoch zu erwarten, daß bei der Reduktion des Iso-uzarigenins als erster Reduktionsschritt das 3ß,21ß,23-Trihydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholan (XII) entsteht, dessen potentielle Aldehydgruppe, die hier als Halbacetal vorliegt, nur langsam angegriffen wird. Tatsächlich ließ sich C bei längerer Einwirkung von $LiAlH_4$ weiter zu D reduzieren. Aus C ließ sich kein kristallines Acetat gewinnen.

Für die Verbindung A ergab sich die Bruttoformel $C_{23}H_{36}O_3$. Es enthielt nur eine acetylierbare Hydroxylgruppe. Das Monoacetat zeigte im IR-Spektrum keine OH-Bande. Aus diesen Befunden und unter Berücksichtigung seiner leichten Bildung aus C ergibt sich für A die Konstitution des 3ß-Hydroxy-14:21,21:23-bisoxido-5α,14ß,20ßH,21αH-norcholan (X).

Die Umwandlung von C in A wurde noch eingehender untersucht. Ein quantitativer Umsatz resultierte bei der Einwirkung von H_2SO_4 (n/100 Gesamtkonzentration) in wässrigem Dioxan entsprechend der Bildung von Iso-uzarigenin aus Uzarigenin-isosäure. Dagegen erhielt man die Substanz A in methanolischer Lösung in Gegenwart von HCl nur

mit 40 % Ausbeute. Daneben bildeten sich laut Papierchromatogramm zwei weitere Substanzen. Diese konnten nur als Gemisch abgetrennt werden, das nicht kristallisierte. Offenbar liegen hier die beiden epimeren 21-Methoxyverbindungen vor, denn es ist verständlich, daß die Acetalisierung der Hydroxylgruppe an C^{21} in Gegenwart von Methanol nicht nur intramolekular, sondern auch mit dem Lösungsmittel erfolgen kann.

Für die Verbindung B fand man als Bruttoformel $C_{23}H_{38}O_3$. Sie bildete ein Diacetat, das laut IR-Spektrum keine Hydroxylgruppe mehr enthielt. Dementsprechend war das Acetat beständig gegen Thionylchlorid in Pyridin. Berücksichtigt man noch den negativen Ausfall der Tetranitromethanreaktion so folgt für B die Konstitution des 3ß,23-Dihydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholan (XV).

Auffällig war das ungewöhnlich große Schmelzintervall dieser Verbindung von 109-148°. Obwohl sie im Papierchromatogramm nur einen Fleck ergab und das Acetat scharf bei 119-120° schmolz, wurde die Einheitlichkeit von B zunächst angezweifelt. Daher wurde der daraus gewonnene Ester XVIII mit Lithiumaluminiumhydrid wieder zu B reduziert. Auch dieses Produkt zeigte praktisch das gleiche Schmelzintervall, so daß man einen Modifikationswechsel während des Schmelzvorganges annehmen muß.

In B, das mit 35-proz. Ausbeute aus Iso-uzarigenin erhältlich war, lag somit das für den weiteren Gang der Synthese erforderliche Reduktionsprodukt vor. Da die Abtrennung des Uzarigenins vom Xysmalogenin umständlich und verlustreich ist, wurde zur Darstellung einer größeren

Menge B das Gemisch der beiden Genine verwendet. Xysmalogenin verhielt sich bei der Reduktion völlig analog dem Uzarigenin und bildete die entsprechende Δ^5-Dehydroverbindung, die papierchromatographisch nachgewiesen wurde. Durch Hydrierung der Doppelbindung mit Platin in Eisessig ergab sie die Verbindung B.

Bei den Konstitutionsformeln ist lediglich die sterische Konfiguration an den C-Atomen 20 und 21 unsicher, da diese auch bei den Iso-geninen bisher nicht bewiesen ist. Die vorstehenden Formulierungen folgen der Argumentation von S c h i n d l e r und R e i c h s t e i n [27], wonach bei der in Gegenwart von Alkali erfolgenden Bildung der Iso-genine wahrscheinlich das energetisch besonders begünstigte Isomere entsteht, bei dem der sechsgliedrige Acetalring Sesselform einnimmt und der Laktonring diäquatorial angeschlossen ist.

Bemerkenswert ist, daß die Reaktionsprodukte A, B und C den unveränderten 14:21-Oxido-Ring enthalten, obgleich der Sauerstoff in 14-Stellung an ein tertiäres C-Atom gebunden ist und die Reduktion in Gegenwart von Aluminiumchlorid stattgefunden hat. Es wäre denkbar gewesen, daß diese L e w i s -Säure eine zumindest teilweise Aufsprengung des Ringes unter Ausbildung einer Doppelbindung bewirken könnte. Ebenso ist der Ring beständig unter Hydrierungsbedingungen mit Platin und Eisessig. Offenbar zeichnet er sich durch erhebliche Stabilität aus. Wie sich später herausstellte, ist dies dann nicht mehr der Fall, wenn an C^{20} eine exocyclische Doppelbindung ausgebildet wird.

3. Abbau des 3ß,23-Dihydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholan (XV)

Für den Abbau des C-Atoms 23 der Verbindung XV war das Verfahren von W i e l a n d [28] vorgesehen. Dazu mußte sie in den entsprechenden Hydroxyester umgewandelt werden.

Die Oxydation wurde zunächst mit Chromtrioxyd in Eisessig durchgeführt. Besser bewährte sich CrO_3 in Aceton-Wasser-Schwefelsäure[29], wobei man ein reineres Produkt mit höherer Ausbeute erhielt. Die so gewonnene 3-Keto-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholansäure (XVII) wurde als Natriumsalz in wässriger Lösung mit Natriumborhydrid zur 3-Hydroxysäure reduziert. Das dabei in geringerem Maße entstehende 3α-Epimere ließ sich nach Veresterung des Gemisches mit Diazomethan durch Chromatographie an Aluminiumoxyd abtrennen. Der 3ß-Hydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholansäuremethylester (XVIII) ergab ein Acetat XIX, das im IR-Spektrum keine Hydroxylbande mehr zeigte.

Reduktion des Esters mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte quantitativ XV zurück. Damit war ein weiterer Konstitutionsbeweis für diese Verbindung erbracht, nämlich nachgewiesen, daß sie eine primäre und eine sekundäre Hydroxylgruppe enthielt. Ferner wurde dadurch klargestellt, daß bei den Umsetzungen von XV und XVII keine Veränderungen am Oxydring eingetreten waren.

Der Ester XVIII wurde mit Phenylmagnesiumbromid zum 3ß,23-Dihydroxy-23-diphenyl-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholan (XX) umgesetzt. Dieses wurde nur zu einem geringen Teil isoliert. Die Hauptmenge des Rohproduktes behandelte man zur Wasserabspaltung mit p-Toluolsulfonsäure in

siedendem Benzol, wobei das Reaktionswasser azeotrop abdestillierte. Den Verlauf der Dehydratisierung, die nach 30 Min. beendet war, konnte man papierchromatographisch verfolgen. Man erhielt das Δ^{22}-3ß-Hydroxy-23-diphenyl-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholen (XXI), das sich durch besonders gute Kristallisationseigenschaften auszeichnete, teils direkt aus dem Reaktionsgemisch, zum anderen Teil erst nach Chromatographie der Mutterlauge. Im UV-Spektrum zeigte die Verbindung Maxima bei 215 mμ ($\log \varepsilon = 4{,}21$) und 256 mμ ($\log \varepsilon = 4{,}24$).

Zur Darstellung des 3ß-Hydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-bisnorcholan-aldehyds (XXII) wurde XXI der Ozonspaltung unterworfen. Die Reaktion wurde in Methylenchlorid vorgenommen, dem zur Stabilisierung des Ozonids 3 % Eisessig zugegeben war. Zur Vermeidung eines Ozonüberschusses wurde der ozonhaltige Sauerstoff nur in kleinen Anteilen eingeleitet und die Reaktion spektroskopisch verfolgt. Dazu wurde die Extinktionsabnahme bei $\lambda_{max} = 256$ mμ der Diphenyläthylenverbindung gemessen. Mit fortschreitender Ozonisierung ging diese auf einen minimalen Wert von ca. 20 % zurück.

Die Behandlung des Ozonids mit Zink in Eisessig lieferte keinen Aldehyd sondern nur eine geringe Menge 3ß-Hydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-bisnorcholansäure (XXIV).

Glatt verlief dagegen die hydrierende Spaltung des Ozonids mit 5-proz. Palladium-Kohle in Essigester. Der Bisnorcholan-aldehyd konnte jedoch auch nach Chromatographie an (desaktiviertem) Al_2O_3 nicht zur Kristallisation gebracht werden, was wohl auf die große Autoxydations-

tendenz zurückzuführen ist. Zur Charakterisierung wurde deshalb das Oxim XXIII hergestellt, das gut kristallisierte.

Bei einem weiteren Spaltungsversuch wurde XXI in Methylenchlorid mit 10 % Methanol ozonisiert und die Hydrierung in methanolischer Lösung vorgenommen. Dabei erhielt man ein Produkt, das laut Papierchromatogramm von dem Aldehyd verschieden (unpolarer) war und erst nach Erhitzen in Eisessig und Wasser mit einer Spur H_2SO_4 in diesen überging. Vermutlich bildet sich also bei der Durchführung der Reaktion in Gegenwart von Methanol das Methylal.

Für den Fortgang der Synthese versuchte man den Aldehyd mit Isopropenylacetat[30] zum entsprechenden Enolacetat umzusetzen. Dieses sollte nach Ozonspaltung das 3ß-Hydroxy-20-keto-14:21-oxido-5α,14ß-pregnan liefern. Die Darstellung des Enolacetates erwies sich jedoch als undurchführbar. Schon nach 1/10 der in der Literatur angegebenen Reaktionszeit ergab sich ein Gemisch, in dem laut Papierchromatogramm mindestens drei Reaktionsprodukte vorlagen. An Al_2O_3 liessen sich diese teilweise trennen, jedoch zeigten sämtliche Fraktionen mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung. Da Enolacetate bekanntlich diese Reaktion nicht geben, muß auf eine Ringöffnung unter Einführung einer Doppelbindung geschlossen werden. Es erschien daher aussichtsreicher, auch das C-Atom 22 über die Diphenyläthylenverbindung abzubauen.

Zur Darstellung des dazu benötigten Bisnorcholansäureesters wurde XXI nicht wie bisher mit Ozon sondern mit Chromtrioxyd in Eisessig gespalten. Die dabei gewonnene

3-Keto-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-bisnorcholansäure (XXV) wurde wie bei der homologen Verbindung mit Natriumborhydrid zur 3-Hydroxysäure reduziert und diese mit Diazomethan verestert. Der als Hauptprodukt entstandene 3ß-Hydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-bisnorcholansäure-methylester (XXVI) wurde von dem 3α-Epimeren durch Chromatographie an Al_2O_3 abgetrennt.

Die Umsetzung von XXVI mit Phenylmagnesiumbromid lieferte das entsprechende Diphenylcarbinol, das hier aber nicht isoliert wurde. Das Rohprodukt wurde gleich mit p-Toluolsulfonsäure in Benzol dehydratisiert und ergab $\Delta^{20:22}$-3ß-Hydroxy-22-diphenyl-14:21-oxido-5α,14ß-bisnorcholen (XXVII), das im UV-Spektrum Maxima bei 215 mμ ($\log \varepsilon = 4{,}18$) und 243 mμ ($\log \varepsilon = 4{,}21$) zeigte.

Als eine besonders auffällige Eigenschaft dieser Verbindung muß seine Photolabilität genannt werden. Nach kurzer Bestrahlung mit der 254 mμ-UV-Lampe und auch bei längerer Einwirkung von Tageslicht wandelt sie sich in eine Substanz um, die mit der zur Anfärbung von Papierchromatogrammen üblichen Antimontrichloridlösung sowie mit starken Säuren eine intensive Gelbfärbung ergibt. Diese verschwindet wieder bei der Behandlung mit Alkali. Die photochemische Umsetzung ließ sich auch papierchromatographisch nachweisen. Es entstand dabei eine wesentlich polarere Verbindung (vergl. Exp. Teil). Die homologe Verbindung XXI zeigte eine solche Erscheinung nicht. Eine eingehendere Untersuchung dieser Reaktion konnte aus Substanzmangel nicht durchgeführt werden.

Wie bereits erwähnt, ließ sich das Enolacetat des

Bisnorcholanaldehyds XXII nicht gewinnen. Eine solche Verbindung hätte ebenso wie XXVII Allylätherkonfiguration, und es ist naheliegend, die Instabilität beider Stoffe auf diese zurückzuführen.

Es wurde nun versucht, XXVII mit Ozon zur 20-Ketoverbindung abzubauen. Die Reaktion wurde in verschiedenen Ansätzen unter Variation von Temperatur und Lösungsmitteln untersucht. Aus Substanzmangel konnte dies jedoch nur im papierchromatographischem Maßstabe erfolgen.

Eine spektroskopische Verfolgung des Reaktionsablaufes, wie bei der Ozonspaltung der homologen Verbindung, ließ sich nicht durchführen, da die Ergebnisse völlig unreproduzierbar waren.

Es ergab sich, daß XXVII wesentlich langsamer angegriffen wurde, als das Homologe. Dies stand zu erwarten, da hier eine ditärtiäre Doppelbindung vorliegt. Es konnte jedoch in keinem Falle die Bildung eines Ozonids nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt erwies sich in der Regel als ein unübersichtliches Gemisch. Auffällig war jedoch, daß in allen Fällen eine Substanz (XXVIII) beobachtet wurde, die einen etwas größeren R_F-Wert als das Ausgangsmaterial zeigte. Bei der Durchführung der Reaktion in Methylenchlorid/Methanol konnte XXVIII als alleiniges Produkt erhalten werden.

Ein Versuch, diese Substanz präparativ zu gewinnen, scheiterte jedoch daran, daß sie, obwohl papierchromatographisch einheitlich, nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Sie konnte daher nur als amorphes Produkt untersucht werden.

Im Gegensatz zum Ausgangsmaterial zeigte sie im kurzwelligen UV keine Löschung. Mit starken Säuren zeigte sie dieselbe Gelbfärbung, wie die aus XXVII bei der Einwirkung von Licht entstehende Substanz. Die Färbung verschwindet auch hier beim Versetzen mit Alkali oder bei Herabsetzung der Säurekonzentration durch Verdünnen. Beide Verbindungen sind aber keineswegs identisch.

Bekanntlich können sterisch gehinderte Doppelbindungen mit Ozon unter Bildung von Epoxyden reagieren. Eine solche Hinderung könnte bei der exocyclischen Doppelbindung von XXVII gegeben sein. Das Vorliegen eines Epoxydes wäre gut vereinbar mit der beschriebenen Farbreaktion, die in ganz ähnlicher Weise von Triphenylchlormethan gegeben wird. Mit Säuren könnte ein Carbeniumion XIX entstehen, bei welchem im Vergleich mit Triphenylmethyl an Stelle eines Phenylrestes eine Doppelbindung tritt.

Bei der Chromatographie von XXVIII an Al_2O_3 bildete sich ein Umwandlungsprodukt XXX, von dem einige mg kristallin erhalten werden konnten. Es verhielt sich im Papierchromatogramm wesentlich polarer als XXVIII und zeigte starke Löschung unter der 254 mμ-UV-Lampe. Im IR-Spektrum fanden sich breite Banden der Phenylreste bei 700 und 750 cm^{-1}, sowie eine Bande bei 1720 cm^{-1}. Die spektroskopischen Befunde deuten auf das Vorliegen eines ungesättigten Esters oder Laktons hin. Die Analyse war vereinbar mit $C_{34}H_{42}O_3$. Es war somit isomer mit dem vermutlichen Epoxyd.

Nach den beschriebenen Abbauversuchen erscheint es

wenig aussichtsreich, in den 14:21-Oxido-Ring über eine $\Delta^{20:22}$-Doppelbindung eine Ketofunktion an C^{20} einzuführen.

Dagegen dürfte es keine Schwierigkeiten bereiten, ein 20-Keto-14:21-oxido-Pregnan durch Oxydation der 20-Hydroxyverbindung zu gewinnen. Eine solche wäre durch die B a e y e r - V i l l i g e r -Reaktion[31], ausgehend von dem beschriebenen 3ß-Hydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-bisnorcholansäure-methylester (XXVI), über das entsprechende Pregnyl-methyl-keton erhältlich.

Zusammenfassung

Die Konstitution des Xysmalogenins als Δ^5-Dehydro-uzarigenin wurde geklärt. Das über Xysmalogenin-isosäure hergestellte Iso-xysmalogenin ergab bei der katalytischen Hydrierung Iso-uzarigenin. Die Stellung der Doppelbindung wurde durch die Gewinnung von Anhydro-periplogenon (Δ^4-Dehydro-uzarigenon) bei der Oxydation nach Oppenauer und von 3ß,5α,6α,14ß-Tetrahydroxy-5α-cardenolid durch Hydroxylierung des Genins erkannt.

Die Reduktion von Iso-uzarigenin mit $LiAlH_4$ in Gegenwart von $AlCl_3$ lieferte nebeneinander vier Reaktionsprodukte, deren Konstitution bewiesen wurde. Von diesen wurden 3ß-Hydroxy-14:21,21:23-bisoxido-5α,14ß,20ßH,21αH-norcholan, 3ß,21ß,23-Trihydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholan und 3ß,14ß,21,23-Tetrahydroxy-5α,14ß,20ß$_F$H-norcholan miteinander verknüpft. 3ß,23-Dihydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholan diente als Ausgangsmaterial für die Darstellung einer Reihe anderer 14:21-Oxido-Verbindungen.

Bei der Oxydation mit CrO_3 lieferte es 3-Keto-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholansäure, die nach Reduktion mit $NaBH_4$ und Veresterung mit Diazomethan 3ß-Hydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholansäure-methylester ergab. Aus diesem wurde durch Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid und anschließender Wasserabspaltung Δ^{22}-3ß-Hydroxy-23-diphenyl-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholen dargestellt. Ozonabbau der Diphenyläthylen-Verbindung ergab 3ß-Hydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-bisnorcholanaldehyd, während bei

der Spaltung mit CrO_3 3-Keto-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-bisnorcholansäure entstand. Reduktion und Veresterung der Ketosäure lieferte 3ß-Hydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-bisnorcholansäure-methylester, der als geeignetes Vorprodukt für die Synthese eines 20-Keto-14:21-oxido-pregnans erschien.

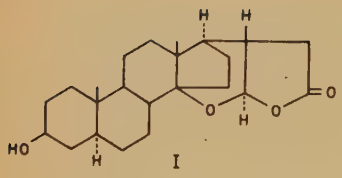
Das aus dem Bisnorcholansäure-methylester gewonnene $\Delta^{20:22}$-3ß-Hydroxy-22-diphenyl-14:21-oxido-5α,14ß-bisnorcholen erwies sich als photolabil. Bei der Behandlung mit Ozon ergab es kein Ozonid, sondern vermutlich ein 20:22-Epoxyd.

Physikalische Konstanten
der in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen

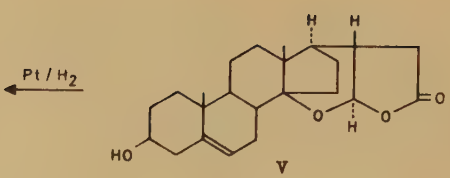
	Smp.	Spez. Drehung *)
Xysmalogenin (II)	242-258°	+12°(Me)
Xysmalogeninacetat (III)	264-269°	-10°(Chf)
Xysmalogenin-isosäure (IV)	ca.200-248°	-18°(Me)
Iso-xysmalogenin (V)	248-255°	-35°(Chf)
ß-Anhydro-xysmalogeninacetat (VI)	185-188°	-76°(Chf)
Δ^4-Dehydro-uzarigenon (VII)	234-241°	+95°(Chf)
3ß,5α,6α,14ß-Tetrahydroxy-5α-cardenolid (VIII)	288-299°	-64°(Py)
3ß,6α-Diacetoxy-5α,14ß-Dihydroxy-5α-cardenolid (IX)	253-258°	- 2°(Chf)
3ß-Hydroxy-14:21,21:23-bisoxido-5α,14ß,20ßH,21αH-norcholan (X) = A	222-226°	-42°(Chf)
3ß-Acetoxy-14:21,21:23-bisoxido-5α,14ß,20ßH,21αH-norcholan (XI)	149-155°	-46°(Chf)
3ß,21ß,23-Trihydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholan (XII) = C	198-200°/ 229°	- 1°(Me)
3ß,14ß,21,23-Tetrahydroxy-5α,14ß,20ß$_F$H-norcholan (XIII) = D	191-192°/ 199-200°	+19°(Me)
3ß,21,23-Triacetoxy-14ß-hydroxy-5α,14ß,20ß$_F$H-norcholan (XIV)	131-133°	
3ß,23-Dihydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholan (XV) = B	109-148°	-24°(Chf)
3ß,23-Diacetoxy-14:21-oxido 5α,14ß,20ßH-norcholan (XVI)	119-120°	-41°(Chf)
3-Keto-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholansäure (XVII)	234-240°	- 9°(Chf)
3ß-Hydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholansäure-methylester (XVIII)	119-120° (62°)	-27°(Chf)
3ß-Acetoxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholansäure-methylester (XIX)	157-159°	-33°(Chf)

	Smp.	Spez. Drehung *)
3ß,23-Dihydroxy-23-diphenyl-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholan (XX)	244-253°	-16°(Py)
Δ^{22}-3ß-Hydroxy-23-diphenyl-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholen (XXI)	234-248°	0°(Chf)
3ß-Hydroxy-14:21-oxido-22-oximino-5α,14ß,20ßH-bisnorcholan (XXIII)	152-156°	
3ß-Hydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-bisnorcholansäure (XXIV)	269-270°	
3-Keto-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-bisnorcholansäure (XXV)	279-283°	- 9°(Chf)
3ß-Hydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-bisnorcholansäure-methylester (XXVI)	189-190°	-30°(Chf)
$\Delta^{20:22}$-3ß-Hydroxy-22-diphenyl-14:21-oxido-5α,14ß-bisnorcholen (XXVII)	219-232°	+49°(Chf)

*) Chf = Chloroform
Me = Methanol
Py = Pyridin



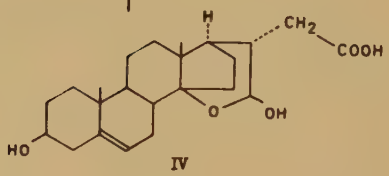
I



V

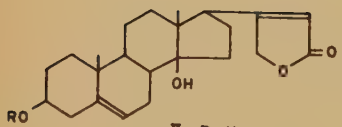
Pt / H_2

$H^{\oplus}$



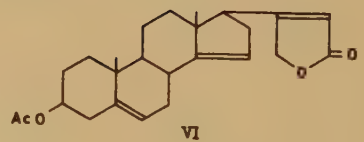
IV

$OH^{\ominus}$



II R = H
III R = Ac

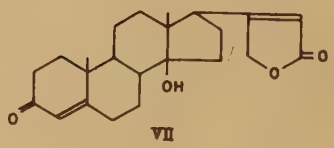
$SOCl_2$



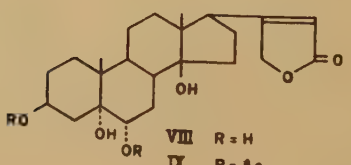
VI

Oppenauer

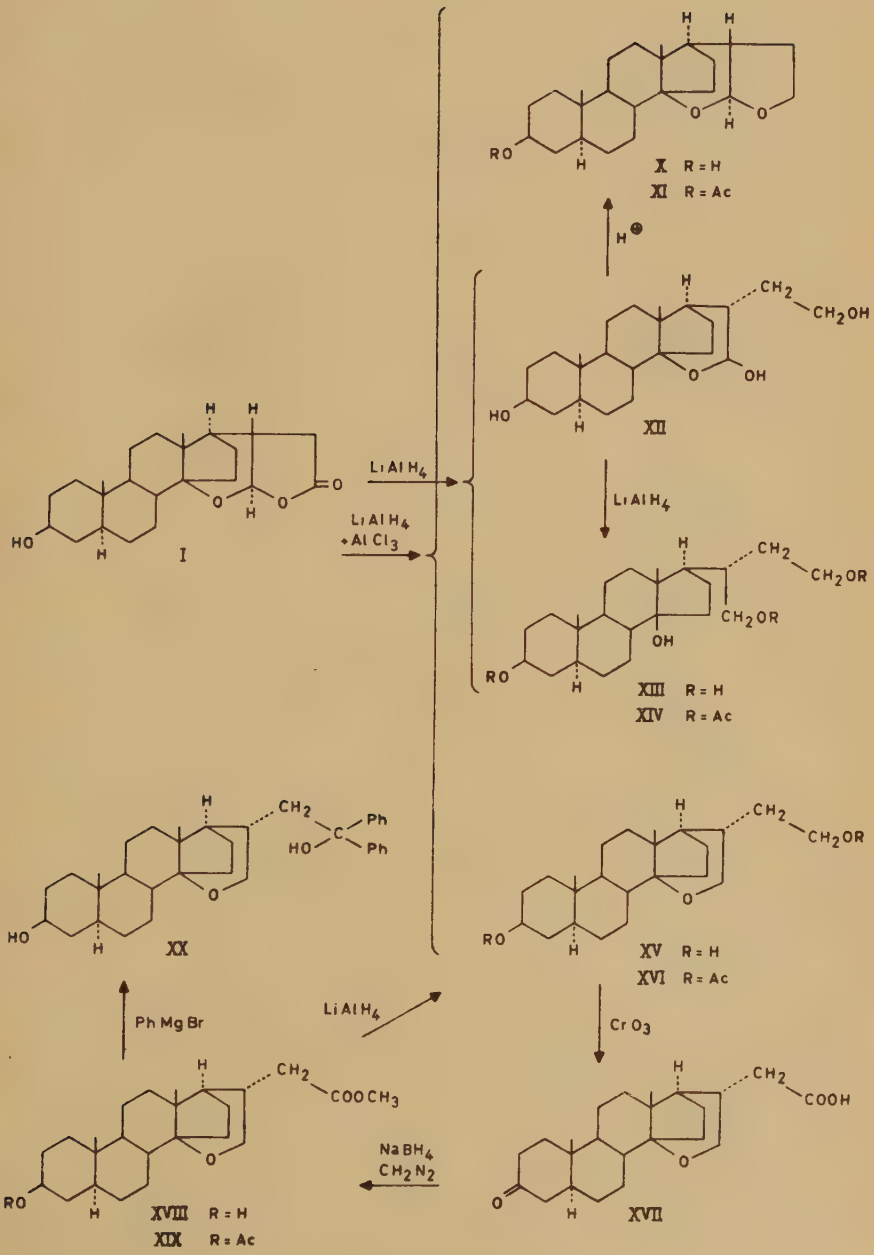
OsO_4

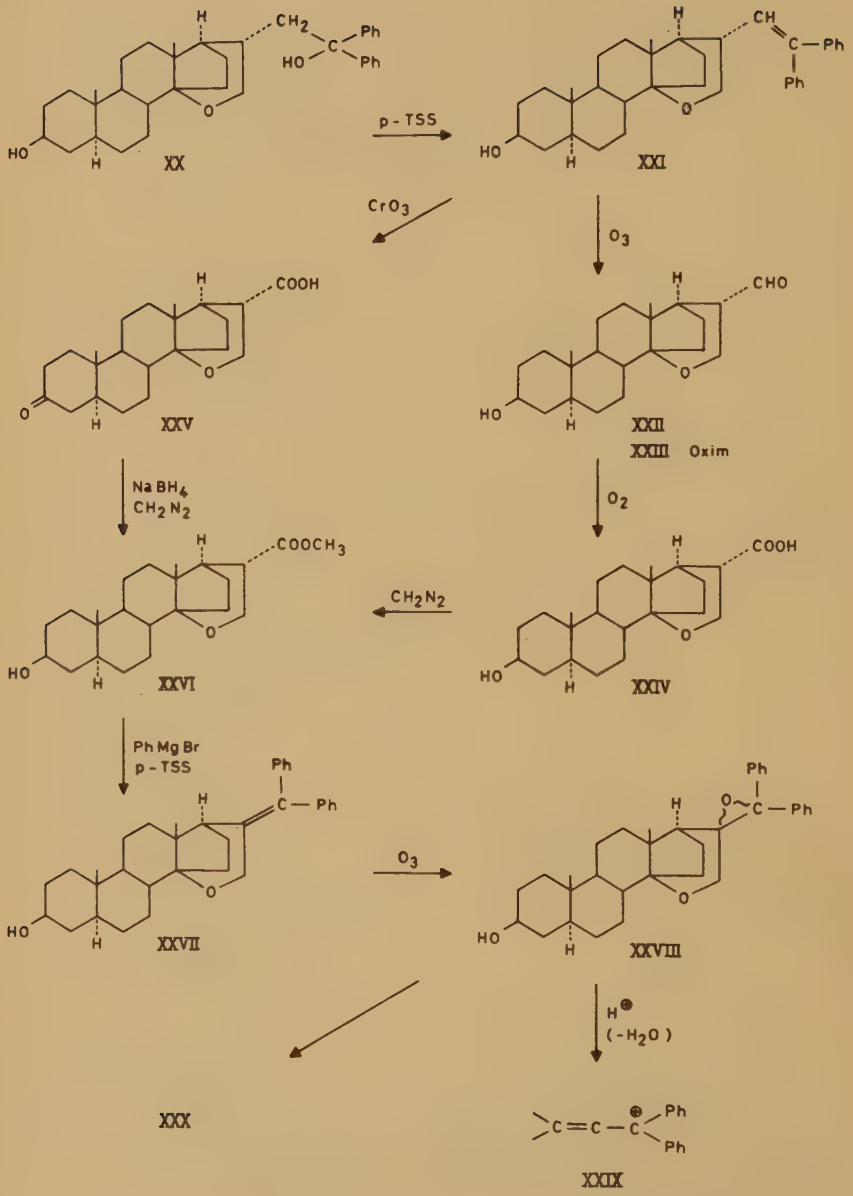


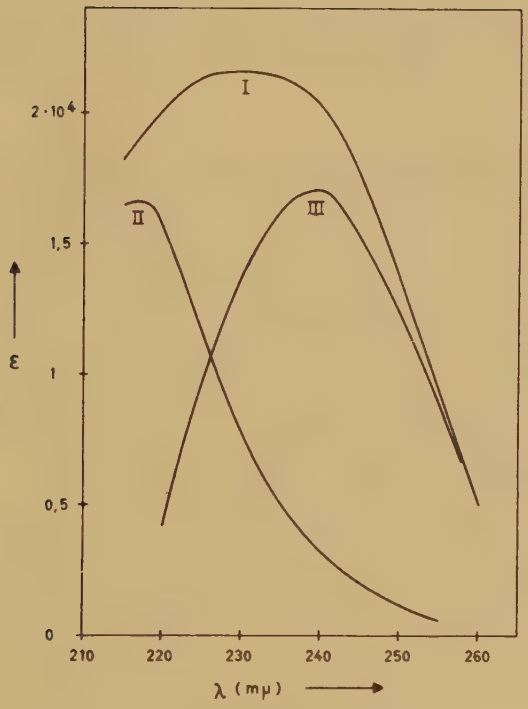
VII



VIII R = H
IX R = Ac


I
LiAlH4
LiAlH4 +AlCl3
X R=H
XI R=Ac
H⊕
XII
LiAlH4
XIII R=H
XIV R=Ac
XV R=H
XVI R=Ac
CrO3
XVII
NaBH4
CH2N2
XVIII R=H
XIX R=Ac
LiAlH4
PhMgBr
XX


p - TSS
CrO_3
O_3
$NaBH_4$
CH_2N_2
O_2
CH_2N_2
PhMgBr
p - TSS
O_3
$H^{\oplus}$
$(-H_2O)$
XX
XXI
XXII
XXIII Oxim
XXIV
XXV
XXVI
XXVII
XXVIII
XXIX
XXX



I Δ^4 - Dehydro - uzarigenon

II Uzarigenon [2]

III Differenzkurve

III. Experimenteller Teil

Allgemeines

Die Schmelzpunkte wurden nach Kofler auf einem Mikroskop-Heiztisch der Fa. E. Leitz, Wetzlar, bestimmt.

Zur Aufnahme der UV-Spektren diente ein Zeiß-Spektralphotometer Modell PMQ II. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektrometer Modell 21 von Herrn Rose aufgenommen.

Die Analysen wurden von Herrn Dr.-Ing. A. Schoeller, Kronach/Obfr. ausgeführt.

Zur Adsorptionschromatographie wurde Aluminiumoxyd der Aktivitätsstufe I, neutral, alkalifrei der Fa. Woelm, Eschwege, verwendet, das vorher durch Sieben in Anteile einheitlicher Korngröße aufgetrennt war[32]. Es wurde die Korngröße 0,10 - 0,12 mm (Maschenzahl 4900 pro cm^2) benutzt.

Zur Anfärbung der Papierchromatogramme dienten Antimontrichlorid[33], 3,5-Dinitrobenzoesäure nach Kedde [34] sowie 2,4-Dinitrophenylhydrazin[25].

Bei der Auswertung der Chromatogramme wurden Analysenlampen der Quarzlampengesellschaft, Hanau, benutzt und zwar für 366 mμ (Antimontrichlorid-Chromatogramme) und 254 mμ (unangefärbte Chromatogramme).

Es wurden folgende papierchromatographische Systeme benutzt:

A	Heptan	gesättigt mit Benzylalkohol/Formamid 1:1
B	Cyclohexan	gesättigt mit Dimethylformamid
C	Cyclohexan/Benzol 2:1	gesättigt mit Formamid
D	Cyclohexan/Benzol 1:2	gesättigt mit Formamid
E	Benzol	gesättigt mit Formamid
F	Benzol/Butanon 8:1	gesättigt mit Formamid
G	Xylol/Butanon 1:1	gesättigt mit Formamid
H	Benzol/Butanon 1:1	gesättigt mit Formamid
K	Benzol/Chloroform 3:2	gesättigt mit Formamid
L	Benzol/Chloroform 1:3	gesättigt mit Formamid
M	Chloroform/Tetrahydrofuran 1:1	mit 6,5 % Formamid[35)]
N	Oktanol/Pentanol/Wasser/Formamid 6:2:1:4[36)]	

Die Imprägnierung erfolgte bei A mit Benzylalkohol/Formamid 1:1, bei B mit Dimethylformamid jeweils 30 % in Aceton, bei C - M mit 20 % Formamid in Aceton. Für A - M wurde das Papier S & S 2043b, für N das Papier S & S 597 verwendet.

Iso-uzarigenin (I)*)

a) Eine Lösung von 145 mg Uzarigenin in 50 ml Methanol wurde mit 150 mg KOH in 5 ml Wasser 2 Stdn. am Rückfluß gekocht. Danach versetzte man mit 10 ml Wasser und dampfte das Methanol ab. Die völlig klare Salzlösung wurde mit 2n HCl eben angesäuert. Es schied sich danach amorphe Uzarigenin-isosäure ab, die nach einigen Stdn. in Form von winzigen Nadeln kristallisierte. Diese waren in Chloroform schwer löslich. Sie wurden abfiltriert und in 150 ml Essigester 5 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 30 ml n Na_2CO_3 extrahiert und mit Wasser nachgewaschen. Aus der organischen Phase erhielt man nach Eindampfen 21 mg krist. Iso-uzarigenin, das sich in Chloroform sehr leicht löste.

Die wässrigen Phasen lieferten nach Ansäuern mit Eisessig feinkristalline Uzarigenin-isosäure, die nach 3 Stdn. abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Sie wog 125 mg.

Diese löste man in 10 ml peroxydfreiem Dioxan und 10 ml Wasser heiß und fügte auf dem siedenden Wasserbad 1 ml 0,2n H_2SO_4 hinzu. Es trat sofort Kristallisation ein. Nach 5 Min. wurde mit weiteren 10 ml Wasser versetzt, das Dioxan abgedampft und das Kristallisat mit Chloroform aufgenommen. Die Chloroformphase wurde mit n Na_2CO_3 und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus Methanol Nadeln vom Smp. 244-248°.

---

*) Diese Darstellungsverfahren wurden zunächst mit einem Uzarigenin/Xysmalogeningemisch durchgeführt. Die quantitativen Ergebnisse waren dabei praktisch die gleichen.

Aus Chloroform/Äther erhielt man glänzende Blättchen, die den gleichen Smp. zeigten.

R_F: 0,60 (Syst. C)

$SbCl_3$: gelb, K e d d e -Reaktion, Tetranitromethan, sowie Reaktion nach W i t t e r und S t o n e negativ.

$[\alpha]_D^{21} = 0^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,27 in Chloroform)

$C_{23}H_{34}O_4$ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15
Gef. C 73,51 H 9,05

b) 105 mg Uzarigenin wurden in 4 ml 2,5-proz. methanolischem KOH unter Rühren gelöst. Nach 2 Stdn. fiel die K e d d e -Reaktion negativ aus. Auf Versetzen mit 20 ml Wasser kristallisierten kleine Blättchen. Sie wurden mit Chloroform aufgenommen und ergaben 27 mg Iso-uzarigenin. Die wässrige Phase lieferte nach Ansäuern mit Eisessig 80 mg Uzarigenin-isosäure, die in der bei a) beschriebenen Weise laktonisiert wurde.

Xysmalogenin (II)

1,93 g eines Gemisches von Xysmalogenin und Uzarigenin, die im Mengenverhältnis von ca. 1:3 vorlagen, wurden an 200 g Al_2O_3 chromatographiert. Die Substanzen wurden in Fraktionen von 20 ml mit Chloroform eluiert.

Frakt. 1 - 9	725 mg	Uz
Frakt. 10 - 13	343 mg	Uz, (Xys)
Frakt. 15 - 20	452 mg	Uz, Xys
Frakt. 21 - 24	182 mg	(Uz), Xys
Frakt. 25 - 40	202 mg	Xys

Die Fraktionen 25 - 40 ergaben aus Methanol Prismen vom Smp. 242-258°.

$SbCl_3$ orange, K e d d e -Reaktion positiv, Tetranitromethan positiv, Reaktion nach W i t t e r und S t o n e positiv, 84-proz. H_2SO_4 (0') orange.

$[\alpha]_D^{24} = + 12° \pm 3°$ (c = 0,62 in Methanol)

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,48) Ber. C 74,16 H 8,66

Gef. C 74,07 H 8,66

Mischkristalle aus gleichen Teilen Xysmalogenin und Uzarigenin (Smp. 236-248°) schmolzen bei 236-258°.

R_F-Wert

System	Uzarigenin	Xysmalogenin
F	0,51	
G	0,65	
N	0,30	
K	0,56	0,48

Xysmalogeninacetat (III)

81 mg Xysmalogenin wurden mit 4 ml Pyridin und 1 ml Essigsäureanhydrid 40 Stdn. stehengelassen. Danach wurde mit 10 ml Wasser versetzt und die Hauptmenge der Lösungsmittel i.V. abgedampft. Das auskristallisierte Acetat wurde abgesaugt und ergab aus Methanol 65 mg feiner Nadeln vom Smp. 264-269°.

Tetranitromethan positiv, 84-proz. H_2SO_4 (0') orange.

$[\alpha]_D^{23} = - 10° \pm 2°$ (c = 1,25 in Chloroform)

$C_{25}H_{34}O_5$ (414,52) Ber. C 72,43 H 8,27

Gef. C 72,68 H 8,20

Xysmalogenin-isosäure (IV)

Eine Lösung von 85 mg Xysmalogenin in 20 ml Methanol wurde mit 200 mg KOH in wenig Wasser versetzt. Nach 20 Stdn. war die K e d d e -Reaktion negativ. Die Lösung wurde mit 10 ml Wasser versetzt, das Methanol abgedampft, die wässrige Lösung zur Entfernung von Neutralteilen mit Chloroform extrahiert und dann mit 3 ml 10-proz. Essigsäure versetzt. Das in Form feiner Nadeln ausgefallene Produkt wurde nach 5 Stdn. abgesaugt und getrocknet (82 mg). Die Substanz schmolz auch nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Äther unscharf von ca. 200-248°. Nach Aussage des Papierchromatogramms war die Verbindung frei von Iso-xysmalogenin.

$[\alpha]_D^{23} = -18^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,92 in Methanol)

$C_{23}H_{34}O_5$ (390,50) Ber. C 70,74 H 8,78

Gef. C 70,56 H 8,79

Iso-xysmalogenin (V)

62 mg Xysmalogenin-isosäure wurden, wie beim Isouzarigenin beschrieben, laktonisiert. Man erhielt 61 mg Rohprodukt, das aus Methanol farblose Nadeln vom Smp. 248-255° gab. Aus Chloroform/Äther glänzende Blättchen vom gleichen Schmelzpunkt.

R_F 0,60 (C)

$SbCl_3$ orange, Tetranitromethan positiv, K e d d e -Reaktion negativ, Reaktion nach W i t t e r und S t o n e positiv.

$[\alpha]_D^{19} = -35^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,94 in Chloroform)

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,48) Ber. C 74,16 H 8,66

Gef. C 73,91 H 8,55

Iso-uzarigenin aus Iso-xysmalogenin

30 mg Iso-xysmalogenin wurden in 4 ml Eisessig gelöst und mit 50 mg PtO_2 hydriert. Nach 3 Stdn. war die Wasserstoffaufnahme beendet. Nach der Aufarbeitung wurde das Produkt mit Chloroform/Äther umkristallisiert. Blättchen vom Smp. 240-248°. Den gleichen Schmelzpunkt ergab die Mischung mit authentischem Iso-uzarigenin.

Tetranitromethan negativ.

$[\alpha]_D^{19} = + 1^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,61 in Chloroform)

Im Papierchromatogramm zeigten Iso-xysmalogenin und Iso-uzarigenin keine Unterschiede.

ß-Anhydro-xysmalogeninacetat (VI)

Eine Lösung von 60 mg Xysmalogeninacetat in 0,6 ml Pyridin wurde bei 0° mit 0,02 ml (ca. 2 Mol-Äquiv.) Thionylchlorid versetzt. Nach 5 Min. wurde die Einwirkung durch Zugabe von Wasser unterbrochen. Das Rohprodukt wurde mit Chloroform aufgenommen, die Lösung mit Wasser und $NaHCO_3$ gewaschen und nach dem Trocknen eingedampft. Es verblieben 57 mg gelblich gefärbter, kristalliner Rückstand. Da die Substanz durch Umkristallisieren nicht mit guter Ausbeute farblos erhalten werden konnte, wurde sie an 2 g Al_2O_3 chromatographiert. Äther eluierte 51 mg farbloses Produkt, das nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Petroläther bei 185 - 188° schmolz.

Reaktion nach T o r t e l l i - J a f f é negativ.

$[\alpha]_D^{20} = - 76^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,21 in Chloroform)

$C_{25}H_{32}O_4$ (396,51) Ber. C 75,72 H 8,13

Gef. C 75,49 H 8,06

Δ^4-Dehydro-uzarigenon aus Xysmalogenin (VII)

Lösungen von 80 mg Xysmalogenin in 1,6 ml Cyclohexanon und 0,8 g Aluminiumisopropylat in 2 ml Xylol wurden bei 135° zusammengegeben. Nach 4 Min. wurde das Gemisch auf 20° abgekühlt und mit 2 ml Wasser versetzt. Es wurde dann mit 100 ml Chloroform und 50 ml 0,1n H_2SO_4 geschüttelt, die Chloroformphase mit Wasser und $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und eingedampft. Es verblieb dann ein öliger Rückstand, aus dem nach Verreiben mit Petroläther 85 mg Rohprodukt kristallisierte.

Es wurde an 10 g Al_2O_3 chromatographiert. Benzol/Chloroform 1:1 eluierten 62 mg Δ^4-Dehydro-uzarigenon. Mit Chloroform folgten noch 12 mg Ausgangsmaterial. Das Reaktionsprodukt lieferte nach Umkristallisieren aus Aceton/Petroläther 37 mg farbloser Nadeln vom Smp. 234-241°.

R_F 0,32 (E), 0,72 (G), 0,78 (K)

$SbCl_3$ gelbgrün, K e d d e -Reaktion positiv.

UV-Spektrum vergl. Abb. S. 33

IR-Spektrum: Bande bei 1758 cm^{-1} (α,β-unges. Keton).

$[\alpha]_D^{25} = +95° \pm 2°$ (c = 0,86 in Chloroform)

$C_{23}H_{30}O_4$ (370,46) Ber. C 74,56 H 8,16

Gef. C 74,26 H 7,94

3ß,5α,6α,14ß-Tetrahydroxy-5α-cardenolid (VIII)

Zu einer Lösung von 150 mg Xysmalogenin in 7,5 ml Pyridin wurden 150 mg OsO_4 in 10 ml Äther während 30 Min. unter Rühren hinzugetropft und die braune Lösung noch 1 Std. stehengelassen. Danach wurde das Anlagerungsprodukt, das in Form hellbrauner Nadeln auskristallisiert war,

durch Zugabe von 80 ml Methanol in Lösung gebracht und durch Einleiten von H_2S zerlegt. Nach Filtrieren und Eindampfen verblieben 215 mg brauner Rückstand, der an 20 g Al_2O_3 der Aktivitätsstufe IV chromatographiert wurde.

Benzol und Benzol/Chloroformgemische eluierten einige mg brauner, übelriechender Substanz, die verworfen wurde. Mit Chloroform wurden 47 mg Xysmalogenin zurückgewonnen. Chloroform mit 10 % Methanol eluierten 68 mg (61 % d.Th.) des kristallinen Hydroxylierungsproduktes, das noch mit einer geringen Menge brauner Substanz verunreinigt war. Es wurde deshalb in 10 ml Methanol gelöst, die Lösung mit der gleichen Menge Wasser versetzt und das Methanol abgedampft. Dabei kristallisierte die Tetrahydroxy-Verbindung in farblosen Nadeln aus. Sie wurden nach einigen Stdn. abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und wogen dann 66 mg. Die Kristalle waren papierchromatographisch einheitlich. Umkristallisieren aus Methanol/Äther lieferte 48 mg Prismen, die bei 288-299° schmolzen.

R_F 0,31 (M)

$SbCl_3$ blau, K e d d e -Reaktion positiv.

$[\alpha]_D^{19} = -64° \pm 2°$ (c = 1,03 in Pyridin)

$C_{23}H_{34}O_6$ (406,51) Ber. C 67,95 H 8,43

Gef. C 57,62 H 8,25

3ß,6α-Diacetoxy-5α,14ß-dihydroxy-5α-cardenolid (IX)

40 mg der Tetrahydroxy-Verbindung VIII wurden mit 2 ml Pyridin und 0,8 ml Essigsäureanhydrid 40 Stdn. stehengelassen. Nach Versetzen mit 10 ml Wasser wurde die Lösung i.V. vom Pyridin befreit und die abgeschiedenen

Kristalle abgesaugt. Das Rohprodukt (46 mg) war papierchromatographisch einheitlich. Umkristallisieren aus Aceton/Petroläther ergab 33 mg Plättchen vom Smp. 253-258°.

R_F 0,67 (G), 0,71 (K)

$SbCl_3$ orange, K e d d e -Reaktion positiv, Tetranitromethan negativ.

UV-Spektrum: Maximum bei 217 mμ (log ε = 4,20)

$[\alpha]_D^{21} = -2^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,79 in Chloroform)

$C_{27}H_{38}O_8$ (490,5) Ber. C 66,10 H 7,81

Gef. C 66,12 H 7,84

Spaltung von Canarienglykosid A mit Luizym

2 mg Canarienglykosid A wurden in 2 ml Wasser heiß gelöst und nach dem Erkalten mit 2 mg Enzympulver (Luizym der L u i t p o l d -Werke, München) versetzt. Mit verdünnter Essigsäure wurde auf p_H 6 angesäuert und nach Überschichten mit 1 Tr. Toluol 5 Tage bei 37° stehengelassen. Danach wurde bis fast zur Trockne eingeengt, mit 2 ml Äthanol 5 Min. am Rückfluß erhitzt, danach die Lösung filtriert, eingedampft und der Rückstand unter Erwärmen mit 2 ml Chloroform ausgezogen. Nach dem Eindampfen der Chloroformlösung ergab sich ein amorphes Produkt, das papierchromatographisch untersucht wurde.(Syst.L)

Geschätztes Mengenverhältnis	R_F	
60 %	0,39	wie Pachygenin
30 %	0,63	
10 %	0,79	wie Xysmalogenin

Reduktion von Iso-uzarigenin mit Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid

190 mg gepulvertes $LiAlH_4$ wurden mit 35 ml abs. Äther gerührt. Dazu wurde unter Rückflußkühlung 600 mg $AlCl_3$ in 12 ml Äther gegeben, anschließend unter weiterem Rühren eine Lösung von 225 mg Iso-uzarigenin in 25 ml Tetrahydrofuran (über $LiAlH_4$ dest.) tropfenweise innerhalb 20 Min. hinzugefügt und das Gemisch noch weitere 20 Min. am Rückfluß erhitzt. Das überschüssige $LiAlH_4$ wurde dann mit einigen Tropfen Wasser zersetzt und das Reaktionsgemisch mit 100 ml Chloroform, 10 ml Wasser und 15 ml 2n H_2SO_4 geschüttelt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit 30 ml Chloroform ausgezogen, die Chloroformextrakte mit Wasser und Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es verblieben 218 mg Schaum, der im Papierchromatogramm (System G) vier Reaktionsprodukte mit den R_F-Werten 0,19, 0,31, 0,78 und 0,95 aufwies. Er wurde an 8 g Al_2O_3 chromatographiert.

Äther/Essigester 10:1 (60 ml) eluierten 72 mg kristalliner Substanz A. R_F 0,95.

Äther/Essigester 3:1 (125 ml) lieferten 80 mg Schaum, der mit Aceton kristallisierte. Substanz B. R_F 0,78.

Essigester mit 5 % Methanol lösten ohne weitere Auftrennung 39 mg Gemisch der beiden übrigen Substanzen C und D von der Säule.

3ß-Hydroxy-14:21,21:23-bisoxido-5α,14ß,20ßH,21αH-norcholan (X) = A

Die mit Äther/Essigester 10:1 eluierte Substanz ergab nach Umkristallisieren aus Aceton/Petroläther Nadeln vom Smp. 222-226°.

R_F 0,80 (Syst. C), 0,91 (D), 0,95 (G). $SbCl_3$ rot.

$[\alpha]_D^{20} = -42° \pm 2°$ (c = 1,43 in Chloroform)

$C_{23}H_{36}O_3$ (360,52) Ber. C 76,62 H 10,07

Gef. C 76,29 H 10,01

3ß-Acetoxy-14:21,21:23-bisoxido-5α,14ß,20ßH,21αH-norcholan (XI)

43 mg des bicyclischen Acetals X wurden in 1,5 ml Pyridin und 0,5 ml Essigsäureanhydrid 25 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Versetzen mit 10 ml Wasser wurden die Lösungsmittel weitgehend abgedampft. Das ausgeschiedene Acetat nahm man mit Petroläther auf. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen verblieben 45 mg kristalliner Rückstand. Dieser gab aus Methanol/Wasser oder auch aus Petroläther Plättchen vom Smp. 149-155°.

R_F 0,67 (A), $SbCl_3$ orange.

$[\alpha]_D^{20} = -46° \pm 2°$ (c = 0,95 in Chloroform)

$C_{25}H_{38}O_4$ (402,55) Ber. C 74,59 H 9,52

Gef. C 74,75 H 9,06

3ß,23-Dihydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholan (XV) = B

Das mit Äther/Essigester 3:1 eluierte Material gab aus Aceton/Petroläther lange Nadeln vom Smp. 109-148°, beim langsamen Eindunsten einer Chloroformlösung dicke

Prismen vom gleichen Schmelzpunkt.

R_F 0,39 (D), 0,78 (G), 0,92 (H) $SbCl_3$ gelb.

$[\alpha]_D^{24} = -24^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,28 in Chloroform)

$C_{23}H_{38}O_3$ (362,53) Ber. C 76,19 H 10,57

Gef. C 76,38 H 10,38

XV aus XVIII durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid

31 mg des Esters XVIII wurden in 3,5 ml abs. Äther gelöst und tropfenweise unter Rühren zu 35 mg $LiAlH_4$ in 3 ml abs. Äther gegeben. Dann wurde noch 10 Min. am Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 29 mg Rohprodukt, das sich als papierchromatographisch einheitlich und identisch mit XV erwies. Es kristallisierte aus Aceton/Petroläther ebenso in langen Nadeln, die bei 109-146° schmolzen.

XV aus einem Gemisch Iso-uzarigenin/Iso-xysmalogenin

Die Reduktion wurde mit $LiAlH_4$ und $AlCl_3$ wie beschrieben durchgeführt. Die dabei gewonnene Dihydroxy-Verbindung zeigte im Papierchromatogramm bei größeren Laufstrecken einen zusätzlichen Fleck, der etwas kürzer lief und die entsprechende Δ^5-Dehydro-Verbindung anzeigte.

R_F 0,32 (D) $SbCl_3$ violett.

Der Gehalt an dieser Substanz hatte keinen Einfluß auf Kristallisationseigenschaften und Schmelzpunkt.

2,45 g Gemisch wurden in 125 ml Eisessig gelöst und mit Platin aus 1 g PtO_2 5 Stdn. hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war dann beendet. Die Aufarbeitung ergab 2,40 g papierchromatographisch einheitliche Substanz XV.

3ß,23-Diacetoxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholan (XVI)

49 mg II wurden in 2 ml Pyridin und 0,65 ml Essigsäureanhydrid 40 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Versetzen mit Wasser wurde bis fast zur Trockne eingeengt, das Rohprodukt in Petroläther aufgenommen und die Lösung mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Eindampfen verblieben 55 mg des Diacetats. Zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol/Wasser ergaben 39 mg Nadeln vom Smp. 119-120°. Die Substanz zeigte im IR-Spektrum keine Hydroxylbande.

R_F 0,64 (A), $SbCl_3$ orange.

$[\alpha]_D^{21} = -41^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,44 in Chloroform)

$C_{27}H_{42}O_5$ (446,61) Ber. C 72,61 H 9,48

Gef. C 72,68 H 9,24

Einwirkung von Thionylchlorid auf XVI

a) Zu einer Lösung von 2 mg Diacetat in 0,05 ml Pyridin gab man bei 0° 0,002 ml Thionylchlorid. Nach 10 Min. wurde mit einigen Tropfen Wasser versetzt. Die daraufhin ausfallenden Nadeln erwiesen sich papierchromatographisch als unverändertes XVI. Sie schmolzen bei 115-119°.

b) Die gleiche Lösung von Diacetat in Pyridin wurde mit 0,03 ml Thionylchlorid bei Raumtemperatur 20 Min. stehengelassen. Auf Zugabe von Wasser kristallisierte wiederum nur unverändertes Ausgangsmaterial.

Reduktion von Iso-uzarigenin mit Lithiumaluminiumhydrid

150 mg $LiAlH_4$ wurden mit 15 ml abs. Äther unter Rühren am Rückfluss erhitzt. Dazu tropfte man innerhalb 20 Min.

eine Lösung von 330 mg Iso-uzarigenin in 22 ml Tetrahydrofuran. Nach weiteren 20 Min. wurde wie beschrieben aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt (324 mg) zeigte im Papierchromatogramm (System G) 2 Flecke mit den R_F-Werten 0,31 und 0,19. Diese waren identisch mit denen der Substanzen C und D, die bei der Reduktion in Gegenwart von $AlCl_3$ entstanden waren. Ausgangsmaterial war nicht mehr nachweisbar. Das Gemisch wurde an 32 g Al_2O_3 chromatographiert. Man eluierte mit Essigester + 5 % Methanol in Fraktionen zu 5 ml.

Frakt.	1 - 10	133 mg	Subst. C
Frakt.	11 - 13	35 mg	Subst. C, (D)
Frakt.	14 - 35	127 mg	Subst. C, D

3ß,21ß,23-Trihydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholan (XII) = C

Die Fraktionen 1 - 10 wurden aus Methanol/Äther umkristallisiert und gaben 72 mg rechtwinklige Plättchen. Smp. 198-200°. Während des Schmelzens erfolgte teilweise Umwandlung zu Nadeln, die erst bei 229° schmolzen.

R_F 0,31 (G), 0,41 (H). $SbCl_3$ rot.

$[\alpha]_D^{21} = -1° \pm 2°$ (c = 0,99 in Methanol)

$C_{23}H_{38}O_4$ (378,53) Ber. C 72,97 H 10,12

Gef. C 72,89 H 10,11

Die Verbindung gab kein kristallines Acetat.

3ß,14ß,21,23-Tetrahydroxy-5α,14ß,20ß$_D$H-norcholan (XIII) = D

Die Fraktionen 11 - 35 wurden wie bei der Umwandlung von XII in X beschrieben in wässrigem Dioxan mit

einer Spur H_2SO_4 behandelt. Nach Stehen über Nacht zeigte das Papierchromatogramm die Flecke des bicyclischen Acetals X und der unveränderten Substanz D. Diese konnte nun leicht durch Chromatographie an 5 g Al_2O_3 mit den erwähnten Elutionsmitteln abgetrennt werden. Man erhielt so 81 mg Tetrahydroxyverbindung, die mit Aceton kristallisierte. Zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol/Äther ergab 52 mg feiner, watteartiger Nadeln mit dem Doppelschmelzpunkt 191-192/199-200°.

R_F 0,19 (G), 0,27 (H). $SbCl_3$ gelb.

$[\alpha]_D^{19} = + 19° \pm 2°$ (c = 1,28 in Methanol)

$C_{23}H_{40}O_4$ (380,55) Ber. C 72,59 H 10,60

Gef. C 72,16 H 10,27

XIII aus XII durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid

30 mg des Halbacetals XII löste man in 3,5 ml Tetrahydrofuran. Die Lösung wurde tropfenweise unter Rühren zu 10 mg $LiAlH_4$ in 1,5 ml Äther gegeben und das Gemisch noch 2 Stdn. am Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung zeigte das Papierchromatogramm neben unverändertem Ausgangsmaterial den Fleck der Tetrahydroxyverbindung XIII. Die Abtrennung des Reaktionsproduktes erfolgte wieder durch Cyclisierung des Halbacetals und Chromatographie an Al_2O_3. Man erhielt danach (ohne Umkristallisieren) 12 mg XIII und 7 mg der Substanz XII.

3ß,21,23-Triacetoxy-14ß-hydroxy-5α,14ß,20ß$_P$H-norcholan (XIV)

28 mg XIII wurden in 1,2 ml Pyridin mit 0,4 ml Essigsäureanhydrid innerhalb 24 Stdn. acetyliert.

Die Aufarbeitung ergab 36 mg Öl, das aus Essigester/Petroläther nach einigen Tagen kristallisierte. Durch Umkristallisieren erhielt man 11 mg langer Nadeln vom Smp. 131-133°.

$C_{29}H_{46}O_7$ (506,66) Ber. C 68,74 H 9,15
Gef. C 68,76 H 9,13

X aus XII durch Einwirkung von Säuren

a) Eine Lösung von 25 mg des Halbacetals XII in 2,5 ml Methanol versetzte man mit 0,02 ml 2n HCl. Nach einer Std. war papierchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Das Gemisch wurde mit 5 ml Wasser versetzt und das Methanol abgedampft. Chloroformextraktion lieferte 26 mg Schaum. Das Papierchromatogramm zeigte drei Substanzen mit den R_F-Werten 0,80, 0,54, 0,31 (Syst. C). Das Reaktionsgemisch wurde an 2,5 g Al_2O_3 chromatographiert.

Mit Äther/Chloroform 10:1 erhielt man 10 mg kristallines Material (R_F 0,80), das sich als reine Substanz X erwies.

Chloroform eluierte ohne Auftrennung 12 mg Gemisch der beiden anderen Substanzen, das nicht kristallisierte. Hierbei dürfte es sich um die epimeren 21-Methoxyverbindungen handeln.

b) 25 mg XII wurden in 2,5 ml Dioxan und 1 ml Wasser gelöst. Dazu gab man 0,02 ml 2n H_2SO_4. Nach 3 Stdn. liessen sich nur noch Spuren des Ausgangsmaterials nachweisen. Nach 20 Stdn. waren aus der Lösung große Prismen kristallisiert. Diese wurden nach Abdampfen des Dioxans abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt so 24 mg papierchromatographisch einheitlicher Substanz X.

3-Keto-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholansäure (XVII)

a) Eine Lösung von 2,23 g XV in 1 L Aceton wurde auf 0° gekühlt. Unter starkem Rühren wurde mit 10 ml "K i l i a n i - Lösung" (26,6 g CrO_3 und 23 ml H_2SO_4 mit 100 ml aufgefüllt) versetzt. In der rotbraunen Lösung entstand eine grünliche Fällung. Nach 5 Min. wurde die Reaktion durch Zugabe von 12 g Na_2CO_3 (wasserfrei) in 750 ml Wasser abgebrochen, wobei sich die Lösung grün färbte. Nach Abdampfen des Acetons wurde mit 20 ml Eisessig angesäuert, das ausgeschiedene Material mit 1 L Chloroform aufgenommen und die wässrige Phase noch einmal mit 250 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden mit Wasser gewaschen und dann die sauren Anteile mit 100 ml n Natriumcarbonatlösung und zweimal 100 ml Wasser ausgezogen.

Die Salzlösungen lieferten nach Ansäuern mit 8 ml Eisessig und Chloroformextraktion 1,630 g Rohprodukt. Die Neutralteile wurden erneut der Oxydation mit "K i l i a n i - Lösung" unterzogen und ergaben noch 42 mg Säure. Zusammen 75 % d. Th.

Die Hauptmenge des Rohproduktes wurde weiter verarbeitet. 60 mg wurden 2 mal aus wässrigem Methanol umkristallisiert. Die Säure bildete spindelförmige Plättchen, die bei 234-240° schmolzen.

$[\alpha]_D^{21} = -9^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,23 in Chloroform)

$C_{23}H_{34}O_4$ (374,50) Ber. C 73,76 H 9,15
Gef. C 73,70 H 9,30

b) Lösungen von 198 mg XV in 10 ml Eisessig (über CrO_3 dest.) und 230 mg CrO_3 in 12 ml Eisessig wurden zusammen-

gegeben. Nach 8 Stdn. versetzte man zur Reduktion des überschüssigen CrO_3 mit 2 ml Methanol.

Nach Stehen über Nacht wurden 20 ml Wasser hinzugegeben, der Hauptteil des Lösungsmittels abgedampft und der Rückstand zwischen 100 ml Wasser, 5 ml 2n H_2SO_4 und 200 ml Chloroform verteilt. Die Trennung der Phasen wurde durch eine in beiden Phasen unlösliche amorphe Substanz erschwert. Das Gemisch wurde deshalb durch ein engporiges Filter gegeben. Die abgetrennte, schwach violette Substanz wog 8 mg und zeigte Säurecharakter.

Die Chloroformphase wurde mit Wasser gewaschen und mit n Natriumcarbonatlösung ausgezogen, die nach Ansäuern mit Essigsäure und Chloroformextraktion 109 mg schwach violett gefärbtes Rohprodukt ergab, das mit Äther kristallisierte.

3ß-Hydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholansäure-methylester (XVIII)

1,65 g Ketosäure (Rohprodukt) wurden in 32 ml Dioxan gelöst. Dazu gab man eine Lösung von 1,2 g $NaHCO_3$ in 100 ml Wasser. Schließlich wurde mit 0,9 g $NaBH_4$ in wenig Wasser gelöst versetzt. Nach 8 Stdn. wurde das Dioxan entfernt, die wässrige Lösung von einigen Flocken abfiltriert und mit 2n H_2SO_4 schwach angesäuert. Nach Stehen über Nacht wurde die feinkristalline Hydroxysäure abgesaugt, in 650 ml Methanol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach dem Eindampfen verblieben 1,71 g kristalliner Hydroxyester. Dieser zeigte im Papierchromatogramm die beiden Flecke der 3-Stellung Epimeren (Syst. B).

R_f: 3α-Hydroxy-ester 0,78

3β-Hydroxy-ester 0,63

$SbCl_3$ beide orange.

Das Rohprodukt wurde an 150 g Al_2O_3 chromatographiert. Man eluierte mit Chloroform in Fraktionen zu 10 ml.

Frakt.	1 - 7	192 mg	α, β
Frakt.	7 - 11	250 mg	(α), β
Frakt.	12 - 32	1150 mg	β

Die Fraktionen 12 - 32 gaben aus Aceton/Petroläther Prismen, die bei 119-120° schmolzen.

Die Fraktionen 7 - 11 wurden erneut in der gleichen Weise chromatographiert. Man erhielt so insgesamt 1,238 g (72 % d. Th.) papierchromatisch einheitliches Produkt.

Gelegentlich kristallisierte der Hydroxyester auch in Form feiner Nadeln, die bei 62° schmolzen. Beide Modifikationen waren papierchromatographisch identisch und zeigten auch die gleiche spezifische Drehung.

$[\alpha]_D^{21} = -27^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,53 in Chloroform)

$C_{24}H_{38}O_4$ (390,54) Ber. C 73,80 H 9,81

Gef. C 73,83 H 9,81

3ß-Acetoxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholansäure-methylester XIX

51 mg XVIII wurden in 1,5 ml Pyridin und 0,55 ml Essigsäureanhydrid 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wurde bis fast zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde unter Erwärmen in Petroläther aufgenommen und die Lösung mit Wasser gewaschen. Sie ergab 54 mg kristallinen Rückstand, der aus

Methanol/Wasser umkristallisiert wurde. Das Acetat bildete 42 mg große Prismen vom Smp. 157-159°.

$[\alpha]_D^{20} = -33° \pm 2°$ (c = 0,91 in Chloroform)

$C_{26}H_{40}O_5$ (432,58) Ber. C 72,19 H 9,32

Gef. C 72,29 H 9,38

3ß,23-Dihydroxy-23-diphenyl-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholan (XX)

Aus 2,3 g Magnesium, 13 g Brombenzol und 60 ml abs. Äther wurde eine G r i g n a r d -Lösung bereitet und unter starkem Rühren eine Lösung von 1,082 g XVIII (Kristallisat und Mutterlauge) in 50 ml abs. Äther tropfenweise innerhalb 20 Min. hinzugegeben. Anschließend wurde noch 30 Min. am Rückfluß erhitzt. Dann gab man das Gemisch auf Eis, versetzte mit 100 ml 2n H_2SO_4 und extrahierte mehrfach mit insgesamt 500 ml Chloroform. Die Chloroform-Phase wurde mit Wasser, n Na_2CO_3 und wieder Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels verblieben 2,16 g eines gelben Öls, aus dem nach Verreiben mit Aceton das Diphenylcarbinol in derben Prismen kristallisierte. Es wurde aus Aceton/Petroläther umkristallisiert und schmolz dann bei 244-253°.

R_F 0,29 (B). $SbCl_3$ gelbgrün.

$[\alpha]_D^{22} = -16° \pm 2°$ (c = 1,16 in Pyridin)

$C_{35}H_{46}O_3$ (514,72) Ber. C 81,67 H 9,01

Gef. C 81,80 H 8,89

Δ^{22}-3ß-Hydroxy-23-diphenyl-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-norcholen (XXI)

Zur Wasserabspaltung wurde das rohe Reaktionsprodukt von XX mit 300 mg p-Toluolsulfonsäure in 600 ml trockenem Benzol gelöst. Das gebildete Wasser wurde mit Benzol azeotrop abdestilliert. Nachdem innerhalb 30 Min. insgesamt 200 ml übergegangen waren, wurde die Lösung abgekühlt, mit n Na_2CO_3 und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Den teilweise kristallinen Rückstand behandelte man mit wenig Methanol und saugte nach 1 Std. ab. Das Rohprodukt gab aus Aceton/Petroläther 468 mg große glänzende Blättchen, die papierchromatographisch einheitlich waren. Beide Mutterlaugen chromatographierte man an 30 g Al_2O_3.

Benzol und Benzol-Chloroformgemische eluierten Diphenyl und andere in Petroläther lösliche Substanzen. Chloroform löste 830 mg gelblich gefärbtes Rohprodukt ab, das mit Aceton kristallisierte. Nach Umkristallisieren erhielt man daraus weitere 471 mg farbloses Diphenyläthylen. Ausbeute an gereinigtem Produkt 76 % d. Th., bezogen auf den Ester. Smp. 234-248°.

R_F 0,42 (A), 0,88 (B). $SbCl_3$ gelbgrün.

UV-Spektrum: Maxima bei 215 mμ (log ε = 4,21)
256 mμ (log ε = 4,24)

$[\alpha]_D^{20} = 0° \pm 2°$ (c = 1,04 in Chloroform)

$C_{35}H_{44}O_2$ (496,70) Ber. C 84,63 H 8,93
Gef. C 84,54 H 8,85

Ozonspaltung von XXI

a) In eine Lösung von 35 mg des Diphenyläthylen XXI in 4 ml Methylenchlorid und 0,2 ml Eisessig wurde bei -70° ozonhaltiger Sauerstoff eingeleitet. Die fortschreitende Umsetzung konnte man UV-spektroskopisch verfolgen. Dazu wurde jeweils 30 sec. Ozon eingeleitet, 0,01 ml der Reaktionslösung mit 3 ml Methanol verdünnt und die Extinktion dieser Lösung bei λ_{max} = 256 mμ gemessen. Der Wert sank im Verlauf der Ozonisierung von 0,68 auf den minimalen Wert von 0,15.

Anschließend wurde das Methylenchlorid abgedampft, der Rückstand mit 1 ml Eisessig aufgenommen und unter Rühren bis zum Verschwinden der KJ-Stärke-Reaktion mit Zinkstaub behandelt. Die Aufarbeitung ergab 30 mg Neutralteile und 6 mg Säure, die mit Diazomethan verestert wurde. Der Ester kristallisierte aus Aceton/Petroläther und schmolz bei 185-190°. Er war laut Papierchromatogramm identisch mit XXVI.

Das Neutralprodukt zeigte im Papierchromatogramm eine Reihe von Flecken, enthielt jedoch keinen Aldehyd.

b) 28 mg XXI löste man in 3 ml Methylenchlorid und 0,3 ml Methanol. Die Ozonisierung erfolgte in der gleichen Weise wie bei a) beschrieben. Zur Reduktion des Ozonids wurde nach Abdampfen des Methylenchlorids mit 2 ml Methanol aufgenommen und die Lösung mit 20 mg 5-proz. Palladiumkohle 20 Min. hydriert.

Das Papierchromatogramm zeigte als Hauptprodukt das Methylal des Aldehyds XXII mit dem R_F-Wert 0,80 (B). $SbCl_3$ gelb.

Nach dem Eindampfen wurde in 2,5 ml Eisessig gelöst, mit 0,5 ml Wasser und 0,07 ml 2n H_2SO_4 versetzt und 10 Min. am Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung ergab keine sauren Anteile. Das Papierchromatogramm wies jetzt den Fleck des Aldehyds XXII (R_F 0,40) auf, während der bei 0,80 verschwunden war.

c) 3ß-Hydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-bisnorcholan-aldehyd (XXII)

182 mg XXI wurden in 12 ml Methylenchlorid und 0,4 ml Eisessig gelöst und wie bei a) beschrieben mit Ozon behandelt. Anschließend wurde mit 150 ml Methylenchlorid verdünnt, mit n Na_2CO_3 und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen eingedampft. Der ölige Rückstand gab beim Verreiben mit Essigester ein feinkristallines Pulver. Eine Probe des Ozonids wurde mit Äther gewaschen. Es zeigte positive KJ-Stärke-Reaktion und schmolz bei 248-276°.

Das gesamte Reaktionsprodukt löste man in 25 ml Essigester und hydrierte 20 Min. mit 100 mg 5-proz. Palladiumkohle. Nach Filtrieren und Eindampfen verblieben 189 mg Öl.

Das Papierchromatogramm (Syst. B) zeigte zwei Flecke, von denen der eine (R_F 0,81) nicht mit $SbCl_3$ anfärbbar, sondern nur unter der 254 mμ-UV-Lampe als Löschung sichtbar war. Der andere (R_F 0,39, $SbCl_3$ gelb) ließ sich mit Dinitrophenylhydrazin anfärben und zeigte die Substanz XXII an.

Da eine Kristallisation nicht gelang, wurde das Gemisch an 20 g Al_2O_3 (Aktivitätsstufe IV) chromatographiert. Benzol eluierte 62 mg petrolätherlösliches Material. Mit Benzol/Chloroform 2:1 folgten 86 mg Aldehyd (68 % d. Th.), der, obwohl papierchromatographisch einheitlich, auch jetzt nicht kristallisierte.

Oxim des 3ß-Hydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-bisnorcholan-aldehyds (XXIII)

20 mg XXII und 35 mg Hydroxylaminhydrochlorid löste man in 0,5 ml Pyridin und 0,75 ml Äthanol. Das Gemisch wurde 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt und danach die Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform und Wasser aufgenommen, die Chloroformphase nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (22 mg) gab aus Methanol/Wasser sehr feine Nadeln, die aus Äther/Petroläther umkristallisiert wurden. Sie schmolzen dann bei 152-156°.

$C_{22}H_{35}O_3N$ (361,51) Ber. C 73,09 H 9,76 N 3,87
Gef. C 72,91 H 9,91 N 3,47

3ß-Hydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-bisnorcholansäure (XXIV)

Die bei der Chromatographie erhaltenen Fraktionen des Aldehyds XII wurden vereinigt und zur Entfernung der durch Autoxydation entstandenen Säure in 100 ml Chloroform gelöst, mit 5 ml Na_2CO_3 und zweimal 5 ml Wasser gewaschen. Aus der wässrigen Phase erhielt man nach Ansäuern und Chloroformextraktion 6 mg Säure, die zweimal aus Methanol umkristallisiert wurde. Sie bildete dann gedrungene Prismen und schmolz bei 269-270°. Dabei erfolgte zwischen 175-240° langsame Umwandlung zu langen Nadeln.

Die Identifizierung erfolgte durch Veresterung und papierchromatographischen Vergleich mit XXVI. Der Aldehyd kristallisierte auch nach dieser Behandlung nicht.

Umsetzung von XXII mit Isopropenylacetat

70 mg amorpher Aldehyd und 10 mg p-Toluolsulfonsäure wurden in 5 ml Isopropenylacetat gelöst und die Lösung zum Sieden erhitzt. Das gebildete Aceton wurde zusammen mit dem Lösungsmittel über eine kleine Kolonne abdestilliert (ca. 1 Tr./10 sec.). Das übergegangene Isopropenylacetat ersetzte man laufend durch frisches.

Nach 1 Std. wurde abgekühlt, mit 100 ml Benzol verdünnt und mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Eindampfen verblieben 74 mg Reaktionsprodukt. Das Papierchromatogramm zeigte das Vorliegen von mindestens drei Reaktionsprodukten an. R_F 0,46, 0,67 und 1,0 (A).

Das Gemisch wurde an 5 g Al_2O_3 chromatographiert. Zur Elution fanden Petroläther/Benzol-Gemische Verwendung. Man erreichte dabei eine nur teilweise Auftrennung der verschiedenen Substanzen. Sämtliche Fraktionen zeigten starke Tetranitromethanreaktion und kristallisierten nicht. Insgesamt wurden nur 37 mg abgelöst.

3-Keto-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-bisnorcholansäure (XXV)

573 mg Diphenyläthylen XXI wurden unter Erwärmen in 85 ml Eisessig gelöst. Nach schnellem Abkühlen versetzte man mit einer Lösung von 600 mg CrO_3 in 1,2 ml Wasser und 10 ml Eisessig. Das Gemisch wurde 30 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die weitere Behandlung erfolgte in analoger Weise, wie bei der Oxydation von XV mit CrO_3 beschrieben.

Man erhielt so 322 mg kristalline Säure. Nachoxydation

der Neutralteile ergab weitere 23 mg (insges. 83 % d. Th.). Zur Charakterisierung der Verbindung wurde ein Teil aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt schöne Nadeln vom Smp. 279-283°. Dabei erfolgte bei ca. 260° eine Umwandlung der Kristalle ohne Schmelzen.

$[\alpha]_D^{11} = -9^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,17 in Chloroform)

$C_{22}H_{32}O_4$ (360,48) Ber. C 73,30 H 8,95

Gef. C 72,96 H 8,90

3ß-Hydroxy-14:21-oxido-5α,14ß,20ßH-bisnorcholansäure-methylester (XXVI)

Eine Lösung von 324 mg Ketosäure XXV in 6 ml Dioxan wurde mit 200 mg $NaHCO_3$ in 18 ml Wasser versetzt. Dazu gab man 170 mg in wenig Wasser gelöstes Natriumborhydrid. Nach 8 Stdn. wurde das Dioxan abgedampft, die wässrige Lösung mit 2n H_2SO_4 angesäuert und nach Stehen über Nacht die ausgeschiedene Hydroxysäure abfiltriert.

Sie wurde in 15 ml Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung verestert. Man erhielt 329 mg Rückstand, der an 35 g Al_2O_3 chromatographiert wurde.

Benzol/Chloroform 1:1 eluierten 79 mg Mischfraktionen der in 3-Stellung Epimeren und danach 215 mg papierchromatographisch einheitlichen 3ß-Hydroxy-ester (65 % d. Th.).

Dieser kristallisierte aus Aceton/Petroläther in Form fächerförmiger Blättchen vom Smp. 189-190°.

k_F (B): 3α-Hydroxy-ester 0,82

3ß-Hydroxy-ester 0,68

$SbCl_3$ beide orange.

$[\alpha]_D^{21} = -30^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,06 in Chloroform)

$C_{23}H_{36}O_4$ (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64

Gef. C 73,70 H 9,72

$\Delta^{20:22}$-3ß-Hydroxy-22-diphenyl-14:21-oxido-5α,14ß-bisnorcholen (XXVII)

Zu einer G r i g n a r d -Lösung aus 400 mg Mg, 2,3 g Brombenzol und 12 ml Äther gab man tropfenweise unter kräftigem Rühren die Lösung von 191 mg XXVI in 8 ml Äther. Dann wurde noch 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegeben, mit 20 ml 2n H_2SO_4 und 150 ml Chloroform geschüttelt, die Chloroformphase mit Wasser und n Na_2CO_3 gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das verbleibende gelbe Öl zeigte im Papierchromatogramm den Fleck des Diphenylcarbinols.

R_F 0,28 (B). $SbCl_3$ gelbgrün.

Zur Wasserabspaltung wurde das gesamte Reaktionsgemisch in 50 ml Benzol aufgenommen. Dazu gab man die Lösung von 20 mg p-Toluolsulfonsäure in 25 ml Benzol und destillierte innerhalb 20 Min. 55 ml ab.

Nach Abkühlen und Aufarbeiten erhielt man 416 mg gelben öligen Rückstand. Auf Zusatz von wenig Aceton kristallisierten nur 41 mg gelb gefärbtes Diphenyläthylen in Form feiner Nadeln. Es wurde wieder mit der Mutterlauge vereinigt und das gesamte Rohprodukt an 12 g Al_2O_3 chromatographiert.

Benzol/Chloroform 1:1 eluierten 165 mg gebliches Rohprodukt, das aus Essigester umkristallisiert wurde. Man erhielt 119 mg farbloser feiner Nadeln, die bei 219-232°

unter Zersetzung schmolzen. Ausbeute nach Umkristallisieren: 49 % d. Th.

R_F 0,37 (A) $SbCl_3$ braun

0,87 (B) $SbCl_3$ gelbgrün.

UV-Spektrum: Maxima bei 215 mμ (log ε = 4,18)

243 mμ (log ε = 4,21)

$[\alpha]_D^{22} = + 49^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,20 in Chloroform)

$C_{34}H_{42}O_2$ (482,68) Ber. C 84,60 H 8,77

Gef. C 83,82 H 8,74

Gef. C 84,70 H 9.05

Photochemisches Verhalten

Ein Tropfen einer 1-proz. Lösung wurde auf Papier aufgetragen, mit $SbCl_3$ besprüht und dem Tageslicht ausgesetzt. Nach 20 Min. entstand dann ein gelber Fleck.

Im kurzwelligen UV-Licht (254 mμ) erhielt man bereits nach 10 sec. eine deutliche und nach 2 Min. eine intensive Gelbfärbung.

Die gleiche Farbreaktion wurde beobachtet, wenn umgekehrt nach dem Auftragen der Lösung die Substanz zunächst dem Licht ausgesetzt und dann mit $SbCl_3$ behandelt wurde.

Zum Vergleich wurde die aufgetragene Substanz 24 Stdn. im Dunklen aufbewahrt und dann mit $SbCl_3$ besprüht. Die Gelbfärbung entstand wiederum erst nach Einwirkung von Licht.

Zur papierchromatographischen Kontrolle wurde der Streifen nach dem Imprägnieren und Auftragen der Substanz 2 Min. dem kurzwelligen UV-Licht ausgesetzt und dann

im Dunklen entwickelt (System B). Ohne Trocknung entstand dann mit $SbCl_3$ ein neuer gelber Fleck mit dem R_F-Wert 0,12.

Den gleichen Effekt wie $SbCl_3$ haben auch starke Säuren wie 60-proz. $HClO_3$/Methanol 1:1, konz. HCl/Methanol 1:1 und eine 30-proz. Lösung von H_2SO_4 in Methanol.

Die Gelbfärbung verschwindet beim Besprühen mit methanolischer KOH-Lösung.

Umsetzung von XXVII mit Ozon

a) 5 mg XXVII wurden in 1 ml trockenem Methylenchlorid und 0,05 ml Eisessig gelöst. Bei -70° wurde innerhalb 5 Min. ozonhaltiger Sauerstoff bis zur schwachen Blaufärbung eingeleitet. Danach gab man zur Vertreibung des überschüssigen Ozons 20 Min. lang trockenen Stickstoff durch die Lösung. Das Methylenchlorid wurde dann bei Zimmertemperatur abgedampft, der Rückstand mit Essigester aufgenommen, die Lösung mit Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen und auf ca 0,5 ml eingeengt.

Das Reaktionsprodukt zeigte keine Blaufärbung mit KJ-Stärke. Im Papierchromatogramm (System A) fand man neben unverändertem Ausgangsmaterial eine Substanz mit dem R_F-Wert 0,45 (XXVIII) sowie einen Fleck am Start, der sich im System B in eine Anzahl schwächerer Flecke auseinanderziehen ließ.

Das Gemisch wurde in 1 ml Essigester in Gegenwart von 10 mg 5-proz. Palladiumkohle 10 Min. mit Wasserstoff behandelt. Das Papierchromatogramm zeigte danach keine Veränderungen.

b) Substanz XXVIII

In eine Lösung von 48 mg XXVII in 5 ml Methylenchlorid und 20 ml Methanol wurde bei -70° ozonhaltiger Sauerstoff bis zur schwachen Blaufärbung eingeleitet. Nach 40 Min. wurde das überschüssige Ozon mit Stickstoff vertrieben, dann die Lösung mit 50 ml Chloroform verdünnt, mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Es verblieben 52 mg farbloser Schaum.

Dieser war papierchromatographisch einheitlich und gab nur den bei a) erwähnten Fleck mit dem R_F-Wert 0,45. Die Substanz konnte jedoch nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Im Gegensatz zum Ausgangsmaterial zeigte XXVIII keine Löschung im kurzwelligen UV. Es gab die gleiche Reaktion mit $SbCl_3$ und starken Säuren, wie die aus XXVII nach Einwirkung von Licht entstehende Substanz.

Eine Probe wurde in wenig Methanol gelöst. Beim Versetzen mit konz. HCl entstand eine tiefe Gelbfärbung, die wahrscheinlich auf der Bildung eines Carbeniumions (XXIX) beruht. Nach Verdünnen mit Methanol wurde die Lösung wieder farblos. Ebenso fiel mit Wasser völlig farbloses Material aus.

Substanz XXX

Die amorphe Substanz XXVIII gab man über eine Säule mit 6 g Al_2O_3. Chloroform eluierte 38 mg öliges Material, das neben XXVIII eine neue Substanz mit dem R_F-Wert 0,21 (System B) aufwies. Diese zeigte starke Löschung im kurzwelligen UV. Kristallisationsversuche ergaben 8 mg Körner,

die papierchromatographisch einheitlich waren.

Smp. 217-224°. $SbCl_3$ blau.

IR-Spektrum: Bande bei 1720 cm^{-1}, breite Banden bei 750 und 700 cm^{-1}.

$C_{34}H_{42}O_3$ (498,68) Ber. C 81,88 H 8,49

Gef. C 81,42 H 8,88.

Literaturverzeichnis

1) R.Tschesche,
Z. physiol. Chem. 229, 219 (1934)

2) R.Tschesche und K.-H.Brathge,
Chem. Ber. 85, 1042 (1952)

3) R.Tschesche, M.-E.Rühsen und G.Snatzke,
Chem. Ber. 88, 686 (1955)

4) R.Tschesche, W.Freytag und G.Snatzke,
Chem. Ber. 92, 3053 (1959)

5) R.Tschesche und G.Buschauer,
Ann. 603, 59 (1957)

6) W.Karrer,
Festschr. f. E.C.Barell, Basel 1936, S. 238

7) C.W.Shoppee und T.Reichstein,
Helv. 23, 975 (1940

8) C.W.Shoppee,
Helv. 27, 246 (1944)

9) C.W.Shoppee,
Helv. 27, 426 (1944)

10) J.Press und T.Reichstein,
Helv. 30, 2127 (1947)

11) R.Tschesche und G.Grimmer,
Chem. Ber. 88, 1569 (1955)

12) R.Tschesche und G.Lipp
Ann. 615, 210 (1958)

13) W.S.Allen und S.Bernstein
Am.Soc. 78, 3223 (1956)

14) W.Freytag,
Diplomarbeit, Hamburg 1958

15) R.F.Witter und S.Stone,
Analytic. Chem. 29, 156 (1957)

16) R.F.Goddu, N.F.Leblanc und C.M.Wright,
Analytic. Chem. 27, 1251 (1955)

17) H.Helfenberger und T.Reichstein,
Helv. 35, 1503 (1952)

18) B.A.Stoll, J.Renz und A.Brack,
Helv. 35, 1934 (1952)

19) H.I.Hadler,
Experientia (Basel) 11, 175 (1955)

20) M.C.Dart und H.B.Henbest
Nature (London) 183, 817 (1959)

21) A.González und R.Calero,
C.A. 49, 12783 (1955)

22) J.L.Breton, J.Delgado und A.González,
Chem. and Ind. 1959, 513

23) H.Muhr, A.Hunger und T.Reichstein,
Helv. 37, 403 (1954)

24) W.Schmid, H.P.Uehlinger, Ch.Tamm und T.Reichstein,
Helv. 42, 72 (1959)

25) J.Polonia, A.Kuritzkes, H.Jäger und T.Reichstein,
Helv. 42, 1437 (1959)

26) H.M.Doukas und D.Fontaine
Am. Soc. 73, 5917 (1951)

27) O.Schindler und T.Reichstein,
Helv. 39, 1876 (1956)

28) H.Wieland, O.Schlichting und R.Jakobi
Z. physiol. Chem. 161, 80 (1926)

29) R.G.Curtis, Sir J.Heilbron, E.R.H.Jones and G.F.Woods
Chem. Soc. 1953, 461

30) H.Vanderhaeghe, E.R.Katzenellenbogen, K.Dobriner und
Am. Soc. 74, 2812 T.F.Gallagher

31) L.H.Sarett,
Am. Soc. 69, 2899 (1947)

32) R.Tschesche, F.Seehofer
Chem. Ber. 87, 1108 (1954)

33) D.Lawday,
Nature (London) 170, 415 (1952)

34) I.E.Busch und D.A.H.Taylor,
Biochem. J. 52, 643 (1952)

35) F.Kaiser,
Chem. Ber. 88, 556 (1953)

36) R.Tschesche, G.Grimmer, F.Seehofer
Chem. Ber. 86, 1235 (1953)

L e b e n s l a u f

Am 31. 1. 1926 wurde ich als Sohn des Bauingenieurs Willy Freytag in Danzig geboren. Von 1932 bis 1939 besuchte ich die Grundschule und anschliessend die Oberschule in Marienburg (Wpr), an der ich im Januar 1944 die Reifeprüfung bestand. Vom September 1944 bis Juli 1945 war ich Angehöriger der ehem. Deutschen Wehrmacht.

Im Wintersemester 1946/47 wurde ich an der Universität Hamburg immatrikuliert. Mit der praktischen Ausbildung konnte ich während des Wintersemesters 1949/50 beginnen. Im Juli 1953 legte ich die Diplom-Chemiker-Vorprüfung und im Mai 1957 das Hauptexamen ab. Anschliessend führte ich unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. R. Tschesche die Diplomarbeit sowie die vorliegende Dissertation aus.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten: Bode, Briegleb, Fleischmann, Harteck, Jantzen, Jordan, Haul, Holleck, Knauer, Meyer, Otremba, Remy, Rosenbohm, Schimank, Schlubach, Steubing, Tschesche Werner, Wicke.